

**KURT SCHWARZ und PETER C. SCRIBA**  
**Endokrinologie für die Praxis**



# Seminare für die ärztliche Fortbildung

Herausgegeben von  
Professor Dr. ALBERT SCHRETZENMAYR



J. F. LEHMANN'S VERLAG  
MÜNCHEN

# Endokrinologie für die Praxis

Endokrine und Stoffwechselkrankheiten  
Fortbildungsseminare, klinische und  
pathophysiologische Vorlesungen

Teil I–III

Von Professor Dr. KURT SCHWARZ

und

Professor Dr. PETER C. SCRIBA

II. Medizinische Klinik der Universität München

unter Mitarbeit von

Dr. MAXIMILIAN A. DAMBACHER

und

Privatdozent Dr. HEINRICH G. HAAS

Medizinische Universitätsklinik Basel

Mit zahlreichen Abbildungen



J. F. LEHMANNS VERLAG  
MÜNCHEN

Erscheinungsdaten: Teil I A 1971  
Teil I B 1972  
Teil III 1969

Universitäts-  
Bibliothek  
München

Teil I A: ISBN 3 469 00315 7  
Teil I B: ISBN 3 469 00378 5  
Teil II : ISBN 3 469 00316 5  
Teil III : ISBN 3 469 00179 0

Alle Rechte vorbehalten  
© J. F. Lehmanns Verlag München 1969  
Satz und Druck: Gebr. Parcus KG München  
Einband: NOVO-Press München  
Printed in Germany

*Dem treuen Freund und Mäzen*

*C. B.*

*in Dankbarkeit*

*zum 65. Geburtstag gewidmet*



# Inhalt

Vorwort . . . . .	XXI
-------------------	-----

## Teil IA: Schilddrüsenkrankheiten

Von P. C. SCRIBA

A. Morbus Basedow — Graves' disease . . . . .	1
1. Hyperthyreote Basedow-Struma . . . . .	1
2. Zeichen der Thyreotoxizität . . . . .	2
a) Herz-Kreislauf . . . . .	5
a) Zum biochemischen Wirkungsmechanismus der Schild- drüsenhormone . . . . .	8
b) Stoffwechsel, Magen-Darmtrakt . . . . .	10
c) Gonaden . . . . .	10
d) Skelet, Muskulatur . . . . .	11
e) Neurologisch-psychiatrische Symptome . . . . .	12
B. Schilddrüsenfunktionsdiagnostik . . . . .	14
1. Radiojoddiagnostik . . . . .	15
2. Methoden zur Erfassung des Schilddrüsenhormongehaltes im Blut . . . . .	21
a) Proteingebundenes Jod, Protein Bound Iodine (PB <sup>127</sup> I) . . . . .	24
b) T <sub>3</sub> -in vitro-Test . . . . .	28
c) Butanol-extrahierbares Jod (BE <sup>127</sup> I), Serumgesamthyroxin- bestimmung, „T <sub>4</sub> by column“ . . . . .	30
3. Methoden zur Erfassung der peripheren Wirkung der Schild- drüsenhormone . . . . .	31
a) Bestimmung des Grundumsatzes . . . . .	32

b) Serumcholesterinbestimmung . . . . .	32
c) Messung der Achillessehnenreflexzeit . . . . .	32
d) Bestimmung der Kreatinphosphokinase, Kreatinurie, Kreatinbelastungstest, Hydroxyprolinausscheidung . . . . .	33
4. Weitere Laboratoriumsdiagnostik . . . . .	33
5. Zusammenfassung . . . . .	34
C. Endokrine Ophthalmopathie . . . . .	35
D. Pathogenese des Morbus Basedow und der endokrinen Ophthalmopathie . . . . .	42
E. Das autonome Adenom (Plummers' disease), Hyperthyreosis factitia, Jod-Basedow . . . . .	47
F. Therapie der Schilddrüsenüberfunktion . . . . .	52
1. Morbus Basedow . . . . .	52
a) Antithyreoidale Substanzen . . . . .	52
b) Radiojodbehandlung . . . . .	56
c) Subtotale Strumaresektion . . . . .	58
d) Weitere therapeutische Maßnahmen . . . . .	61
2. Autonomes Adenom . . . . .	62
G. Thyreotoxische Krise — Basedow-Koma . . . . .	63
H. Thyreoiditis . . . . .	68
1. Chronische Formen der Thyreoiditis . . . . .	68
a) Struma lymphomatosa Hashimoto und fokale lymphozytäre Thyreoiditis . . . . .	68
b) Riedelsche Thyreoiditis . . . . .	69
c) Weitere chronische Thyreoiditiden . . . . .	70

Inhalt	IX
2. Formen der akuten Thyreoiditis . . . . .	70
a) Akute Thyreoiditis . . . . .	70
b) Subakute granulomatöse Riesenzellthyreoiditis de Quervain . . . . .	71
I. Hypothyreose . . . . .	71
1. Neurologisch-psychiatrische Symptome . . . . .	72
2. Hypometabolismus . . . . .	73
3. Anämie . . . . .	74
4. Beziehungen zwischen Schilddrüsenunterfunktion und Adipositas . . . . .	76
5. Myxödemherz . . . . .	77
6. Diagnostik der Schilddrüsenunterfunktion . . . . .	80
7. Einteilung der Hypothyreosen . . . . .	82
8. Myxödem-Koma . . . . .	83
9. Therapie mit Schilddrüsenhormonen . . . . .	84
K. Kretinismus . . . . .	86
L. Einfacher Kropf . . . . .	89
1. Klinik . . . . .	89
2. Ätiologie und Pathogenese . . . . .	90
a) Endemische Struma . . . . .	90
b) Sporadische Struma . . . . .	92
3. Schilddrüsenfunktion bei endemischer Struma . . . . .	94
a) Radiojodspeicherungstest . . . . .	95
b) $PB^{127}I$ -Bestimmung und $T_3$ -in vitro-Tests . . . . .	97
4. Prophylaxe und Therapie der blanden Struma . . . . .	97
a) Jodprophylaxe . . . . .	97
b) Behandlung der sog. euthyreoten Struma . . . . .	99
5. Struma maligna . . . . .	101
M. Schrifttum . . . . .	103



# Teil I B: Epithelkörperchen und metabolische Osteopathien

Von M. A. DAMBACHER, P. C. SCRIBA, und H. G. HAAS

A. Physiologische Grundlagen . . . . .	143
1. Hormone: Parathormon, Kalzitinin und Vitamin D . . . . .	143
a) Biochemie, Bestimmung und biologische Wirkungen des Parathormons . . . . .	143
b) Entdeckung, Biochemie, Bestimmung und biologische Wirkungen des Kalzitons . . . . .	146
c) Chemie und biologische Wirkungen der D-Vitamine; Zusammenspiel mit Parathormon . . . . .	148
2. Das Zusammenspiel der einzelnen Hormone und seine Bedeutung für die Kalziumregulation . . . . .	150
B. Hypoparathyreoidismus und Tetanie . . . . .	151
1. Tetanie . . . . .	151
a) Tetanischer Anfall . . . . .	151
b) Provokationsmethoden im Intervall der manifesten und bei latenter Tetanie . . . . .	153
c) Pathophysiologie der Tetanie . . . . .	154
d) Diagnose und Therapie der normokalzämischen Hyperventilationstetanie . . . . .	157
2. Hypoparathyreoidismus und verwandte Syndrome . . . . .	159
a) Klinik, Ätiologie und Pathophysiologie des Hypoparathyreoidismus . . . . .	159
b) Diagnostische Kriterien inkl. Funktionsprüfungen . . . . .	164
a) Diagnostische Bedeutung der Hypokalzämie und anderer Laborbefunde beim Hypoparathyreoidismus . . . . .	164
b) Funktionsprüfungen . . . . .	168

c)	Differentialdiagnostische Probleme beim Hypoparathyreoidismus . . . . .	168
a)	Differentialdiagnose der Hypokalzämie . . . . .	169
β)	Pseudohypoparathyreoidismus . . . . .	170
d)	Therapie des Hypoparathyreoidismus . . . . .	171
a)	Behandlung des akuten hypokalzämischen tetanischen Anfalles . . . . .	171
β)	Dauerbehandlung des chronischen Hypoparathyreoidismus . . . . .	172
C.	Hyperparathyreoidismus . . . . .	173
1.	Pathophysiologie der Parathormon-Überproduktion . . . . .	173
2.	Primärer Hyperparathyreoidismus . . . . .	174
a)	Klinik . . . . .	174
a)	Niere . . . . .	176
β)	Magen — Darm (inkl. Pankreas) . . . . .	177
γ)	Skelet . . . . .	178
δ)	Psychiatrisch-neurologische Symptome . . . . .	182
ε)	Weitere Symptome . . . . .	183
b)	Diagnostik des primären Hyperparathyreoidismus . . . . .	183
a)	Hyperkalzämie . . . . .	187
β)	Alkalische Phosphatase . . . . .	188
γ)	Phosphatstoffwechsel; Parathyreoidea-Suppressionstest . . . . .	188
δ)	Hyperkalziurie — Hypophosphatämie . . . . .	191
ε)	DENT-Test und weitere Funktionsprüfungen . . . . .	192
ξ)	Lokalisationsdiagnostik . . . . .	193
c)	Differentialdiagnose des primären Hyperparathyreoidismus . . . . .	194
a)	Differentialdiagnose der Hyperkalzämie . . . . .	194
β)	Abgrenzung der idiopathischen Hyperkalziurie . . . . .	197
γ)	Differentialdiagnose röntgenologisch ähnlicher Erkrankungen . . . . .	198
d)	Hyperkalzämische Krisen . . . . .	199

e) Therapie des primären Hyperparathyreoidismus . . .	200
a) Behandlung der Hyperkalzämie und der Kalzium- intoxikation . . . . .	201
β) Behandlung des chronischen Hyperparathyreoidismus – Parathyreoidektomie (inkl. postoperative Betreuung)	204
D. Osteomalazie und Rachitis . . . . .	207
1. Osteomalazie . . . . .	207
2. Rachitis . . . . .	211
3. Renal-tubuläre hypophosphatämisch-hyperphosphaturische Osteomalazie und Rachitis (sog. „Vitamin-D-Resistenz“) . .	211
E. Renale Osteodystrophie . . . . .	212
F. Osteoporosen und weitere Knochenstoffwechselkrankheiten . .	215
1. Osteoporose . . . . .	215
a) Definition und Pathophysiologie der Osteoporose . . .	215
b) Klinik der Osteoporose . . . . .	219
c) Diagnose der Osteoporose, Differentialdiagnose der Osteo- pathien mit verminderter röntgenologischer Schattendichte	221
d) Therapie der Osteoporose . . . . .	224
a) Behandlung von akuten Schmerzen . . . . .	224
β) Behandlung von chronischen Schmerzen bei Osteo- porose . . . . .	226
γ) Medikamentöse Behandlung der Osteoporose . . .	227
2. Osteosklerose . . . . .	228
3. Morbus Paget . . . . .	228
4. Anhang: Klinische Bedeutung des Kalzitons . . . . .	229
a) Kalzitoningangel und Hyperkalzitonismus beim Men- schen . . . . .	229

Inhalt	XIII
a) Kalzitininmangel . . . . .	229
β) Hyperkalzitonismus . . . . .	229
b) Therapeutische Anwendung von Kalzitinin . . . . .	230
G. Methodischer Anhang . . . . .	231
1. Die röntgenologische Untersuchung des Skelets . . . . .	231
a) Die Aussagekraft konventioneller Röntgenbilder bei der Beurteilung von Skeleterkrankungen . . . . .	231
α) Zur Aufnahmetechnik . . . . .	233
β) Zur visuellen Beurteilung der Röntgenaufnahmen . . . . .	233
b) Methoden zur quantitativen Erfassung einer Skeletdemi- neralisation . . . . .	234
2. Die histologische Untersuchung des Knochens . . . . .	236
a) Die Entnahme von Knochenmaterial . . . . .	236
b) Die Verarbeitung des entnommenen Knochenmaterials . . . . .	238
c) Die histologische Auswertung von Knochenmaterial . . . . .	239
α) Strukturparameter . . . . .	242
β) Umbauparameter . . . . .	243
d) Zusammenfassende Beurteilung der Knochenhistologie . . . . .	243
H. Schrifttum . . . . .	246
a) Bücher und Buchbeiträge . . . . .	246
b) Spezielles Schrifttum . . . . .	247
Sachverzeichnis, Teil I A und I B . . . . .	267

# Teil III: Diabetes mellitus, Hypoglykämien

Von P. C. SCRIBA und K. SCHWARZ

Diabetes Mellitus . . . . .	1
A. Glukosurie . . . . .	1
1. Nachweis . . . . .	1
a) Qualitativer Nachweis . . . . .	1
b) Quantitativer Nachweis . . . . .	2
2. Differentialdiagnose der Melliturie . . . . .	3
a) Renale Glukosurie . . . . .	3
b) Glykurie . . . . .	3
B. Blutzucker . . . . .	3
Methoden . . . . .	3
C. Belastungsproben . . . . .	4
1. Postprandialer Blutzucker . . . . .	4
2. Glukosebelastungen . . . . .	5
a) Einfache orale Glukosebelastung (GB) . . . . .	5
b) Doppelte orale Glukosebelastung (STAUB-TRAUGOTT) . . . . .	5
c) Intravenöse Glukosebelastung . . . . .	7
3. Weitere Belastungsproben . . . . .	9
a) i.v. Tolbutamidtest . . . . .	9
b) Kortisol-Glukosetoleranztest . . . . .	10
4. Glukosebelastungen und Enterohormone . . . . .	10
D. Insulin-Bestimmung . . . . .	11
1. Biologische in vitro-Methode (ILA) . . . . .	11

2. Immunologische Bestimmungsmethoden (Immunologically Measurable Insulin = IMI) . . . . .	11
3. Beeinflussung der Insulinsekretion . . . . .	12
a) Steigerung . . . . .	12
b) Hemmung . . . . .	14
E. Insulin-Wirkungen . . . . .	14
1. Fettgewebe . . . . .	14
2. Muskelgewebe . . . . .	15
3. Leber . . . . .	16
F. Stoffwechsel bei Insulinmangel . . . . .	16
G. Coma diabeticum . . . . .	18
1. Symptome . . . . .	18
2. Korrektions- und Kompensationsmöglichkeiten des Körpers bei Ketoazidose . . . . .	19
3. Dekompensation . . . . .	20
H. Therapie des Coma diabeticum . . . . .	20
I. Sonderformen des Coma diabeticum . . . . .	22
1. Hyperosmolares = hyperglykämisches, nicht ketotisches Koma . . . . .	22
2. Laktatazidose . . . . .	22
K. Stadien des Diabetes mellitus . . . . .	22
L. Klinische Typen des Diabetes mellitus . . . . .	25
1. Juveniler Diabetes mellitus . . . . .	25
2. Altersdiabetes oder auch Reifediabetes . . . . .	25
M. Ätiologie und Pathogenese des Diabetes mellitus . . . . .	26
1. Erbllichkeit . . . . .	26
2. Morphologische Gesichtspunkte . . . . .	27

3. Insulinsekretionsstarre . . . . .	27
4. Experimenteller Diabetes mellitus . . . . .	28
N. Einfluß anderer Hormone auf Insulinwirkungen und Glukose- toleranz . . . . .	28
1. Wachstumshormon . . . . .	29
2. ACTH . . . . .	29
3. Kortikosteroide . . . . .	29
4. Aldosteron . . . . .	30
5. Adrenalin . . . . .	30
6. Glukagon . . . . .	30
7. Thyroxin . . . . .	30
O. Klinische Belastungsfaktoren . . . . .	31
1. Hormonale Belastungsfaktoren . . . . .	31
2. „Streß“ . . . . .	31
3. Adipositas . . . . .	31
4. Pankreatitis-Pankreatektomie . . . . .	32
5. Alkohol . . . . .	32
6. Hämochromatose . . . . .	32
7. Leberkrankheiten . . . . .	33
8. Gravidität . . . . .	34
9. Hypertonie . . . . .	37
10. Obliterierende Gefäßkrankheiten . . . . .	37
P. Diabetisches Spätsyndrom (chronische Manifestationen — Kom- plikationen) . . . . .	37
1. Gefäßveränderungen . . . . .	38
2. Symptomatologie der diabetischen Komplikationen . . . . .	39
a) Herz . . . . .	39
b) Gefäßsystem . . . . .	40
c) Niere . . . . .	42

α)	Glomerulosklerose . . . . .	42
β)	Tubuläre Nephrose . . . . .	43
γ)	Arteriosklerotische und arteriolosklerotische Nieren- veränderungen . . . . .	43
δ)	Pyelonephritis . . . . .	43
ε)	Papillennekrosen . . . . .	43
d)	Auge . . . . .	44
α)	Retinopathia diabetica . . . . .	44
β)	Sonstige diabetische Augenerkrankungen . . . . .	45
e)	Nervensystem . . . . .	45
α)	Diabetische Polyneuropathie . . . . .	46
β)	Mononeuritis multiplex . . . . .	46
γ)	Autonomes Nervensystem . . . . .	47
δ)	Spinale und zerebrale Syndrome . . . . .	47
ε)	Muskulatur . . . . .	47
f)	Haut . . . . .	48
α)	Erhöhter Hautzuckergehalt . . . . .	48
β)	Sog. diabetische Mikroangiopathie . . . . .	48
γ)	Arzneimittelreaktionen auf Antidiabetika . . . . .	48
δ)	Stoffwechselstörungen (DD. Hyperlipidämien) . . . . .	48
	Differentialdiagnose der Hyperlipidämien . . . . .	48
Q.	Behandlung des Diabetes mellitus . . . . .	52
1.	Herabsetzung des Insulinverbrauchs . . . . .	53
a)	Beseitigung von Belastungsfaktoren . . . . .	53
b)	Diabetesdiät . . . . .	53
c)	Psychotherapie . . . . .	55
d)	Körperliche Arbeit, Sport . . . . .	55
2.	Orale Antidiabetika . . . . .	56
a)	Biguanide . . . . .	56
b)	Sulfonylharnstoffderivate . . . . .	57
3.	Insulinbehandlung . . . . .	60
a)	Prinzipien . . . . .	60
b)	Komplikationen . . . . .	63



a) Hypoglykämische Reaktionen . . . . .	63
β) Insulinresistenz . . . . .	63
γ) Insulinallergie . . . . .	64
δ) Insulinlipodystrophie und Insulinlipom . . . . .	64
Hypoglykämien . . . . .	65
A. Einleitung . . . . .	65
B. Klinische Symptome der Hypoglykämien . . . . .	66
C. Ursachen und Differentialdiagnose der Hypoglykämien . . . . .	68
I. Insulinbedingte Hypoglykämie . . . . .	71
1. Glukose-induzierte Hypoglykämie . . . . .	71
a) Orale Glukosegabe . . . . .	71
b) Intravenöse Glukosegabe . . . . .	71
2. Funktionelle Hypoglykämie . . . . .	72
3. „Organische“ Hypoglykämie . . . . .	72
a) Inselzelltumoren (Klinik, Diagnostik, Therapie) . . . . .	73
b) Übersicht über endokrine Krankheitsbilder bei Inselzelltumoren . . . . .	78
4. Iatrogener Hyperinsulinismus . . . . .	80
5. Stimulation durch Pharmaka . . . . .	81
6. Abnorme Leuzinempfindlichkeit . . . . .	82
7. Abnorme Insulinempfindlichkeit . . . . .	83
II. Nichtinsulinbedingte Hypoglykämie . . . . .	84
1. Nichtpankreatische große Tumoren . . . . .	84
2. Gesteigerte Glukoseutilisation und Ausscheidung . . . . .	85
3. Kohlenhydratstoffwechselstörungen . . . . .	85
a) Fruktoseintoleranz . . . . .	85
b) Glykogenspeicherkrankheiten (Glykogenosen) . . . . .	87
c) Galaktosämie . . . . .	88

Inhalt	XIX
4. Infantile idiopathische unspezifische Hypoglykämie . . .	89
5. Primär hepatogene Hypoglykämie . . . . .	89
6. Alkoholismus . . . . .	90
D. Therapie der Hypoglykämie (Zusammenfassung) . . . . .	91
E. Glukagon . . . . .	91
1. Glukagonwirkungen . . . . .	92
2. Regulation der Glukagonsekretion . . . . .	92
3. Klinische Bedeutung des Glukagons . . . . .	93
Schrifttum . . . . .	95
Sachverzeichnis, Teil III . . . . .	116

## Teil I<sub>B</sub>: Epithelkörperchen und metabolische Osteopathien

# Epithelkörperchen und metabolische Osteopathien\*

Von M. A. DAMBACHER\*\*, P. C. SCRIBA und H. G. HAAS\*\*

Die in diesem Teil abzuhandelnden humoralen Steuerungsfaktoren, Erfolgsorgane und -gewebe und Stoffwechselvorgänge sind so kompliziert, daß eine einleitende kurze Darstellung wenigstens der wichtigsten physiologischen Grundlagen erforderlich ist.

## A. Physiologische Grundlagen

### 1. Hormone: Parathormon, Kalzitinin und Vitamin D

#### *a) Biochemie, Bestimmung und biologische Wirkungen des Parathormons*

Beim *Parathormon* handelt es sich um ein speziesspezifisches *Polypeptid*. Beim *Rind* ist ein Parathormon I und II bekannt. Die Struktur des Parathormons wurde erst vor kurzem (5, 240) vollständig aufgeklärt (Abb. 27 a). Das Hormon besteht aus 84 Aminosäuren und besitzt ein Molekulargewicht von 9500. Beim bovinen Parathormon II ist ein Valin durch ein Threonin ersetzt. Bis jetzt wurde das bovine Parathormon noch nicht synthetisiert.

---

\* Die folgenden Kapitel wurden in engem Kontakt mit den übrigen Mitgliedern der *Knochenforschungsgruppe Basel* verfaßt (Prof. Dr. E. MORSCHER, Vorsteher der Orthopädischen Universitätsklinik Basel, Dr. A. RÖSLI, Oberarzt des Universitäts-Instituts für Röntgendiagnostik und Strahlentherapie, Bürgerspital Basel, Prof. Dr. R. K. SCHENK und Dr. A. J. OLAH, Anatomisches Institut der Universität Basel und Dr. U. STEIGER, Rheumatologischer Dienst, Medizinische Universitätsklinik, Bürgerspital, Basel).

\*\* *Stoffwechselabteilung*, Medizinische Universitätsklinik, Bürgerspital, CH-4000 Basel/Schweiz.



rende (352) als auch die phosphaturische (353) Wirkung des Parathormons ausgenutzt. Bei der radioimmunologischen Bestimmung macht das Fehlen von menschlichem Parathormon bzw. die Gewinnung von Antikörpern, die mit bovinem und humanem Parathormon kreuzreagieren, noch Schwierigkeiten. Ferner steht (anders beim Kalzitronin!) bis jetzt noch kein internationaler Standard zur Verfügung. Die Ergebnisse der einzelnen Laboratorien können deshalb heute noch nicht miteinander verglichen werden. Man konnte aber mit dem Immunoassay schon zeigen, daß der Parathormonspiegel im Serum sich umgekehrt proportional zum Kalziumionengehalt verhält (37) und daß er beim sekundären Hyperparathyreoidismus (S. 213) im Mittel wesentlich höher liegt als beim primären (58, 143, 275). Die Normalwerte im Serum des Menschen schwanken zwischen 0,2 und 2 ng Parathormon pro ml.

Die *biologischen* Wirkungen des Parathormons (Abb. 32) führen zu einer *Anhebung des Serumkalziumspiegels*. Das Hormon hat die Aufgabe, im Zusammenspiel mit dem Kalzitronin über längere Zeiträume gehende Änderungstendenzen des Serumkalziums zu korrigieren (aber S. 150).

*Darm:* Parathormon fördert bei Mensch und Tier die Absorption von Kalzium aus dem proximalen Dünndarm, aber nur wenn Vitamin D vorhanden ist (18, 217).

*Knochen:* Parathormon mobilisiert durch Aktivierung der Osteoklasten und Osteozyten Kalzium und Phosphat, gleichzeitig wird beim Abbau von Knochengrundsubstanz auch Hydroxyprolin freigesetzt. Diese Skeletwirkung des Parathormons ist ebenfalls Vitamin-D-abhängig (18, 36). Wie sie im einzelnen vor sich geht, ist nicht genau bekannt (5, 18), ebenso wenig der *biochemische* Wirkungsmechanismus des Parathormons überhaupt (18, 134, 271). Zahlreiche Befunde weisen jedoch darauf hin, daß Parathormon das Adenylzyklase-System an der Zellmembran aktiviert, wodurch die Bildung von zyklischem 3',5'-Adenosinmonophosphat (cAMP = sog. second messenger) aus ATP beschleunigt wird. cAMP seinerseits setzt knochenresorbierende lysosomale Enzyme frei (5, 80, 226, 309).

*Niere:* Weitgehend gereinigte Parathormonpräparationen bewirken Vitamin-D-unabhängig an der Niere eine *Steigerung* der Ausscheidung von Phosphat, Natrium und Kalium, Aminosäuren und Sulfat, *reduziert* wird dagegen infolge Zunahme der tubulären Rückresorption die Ausscheidung von Kalzium und Magnesium (7, 24, 242, 262, 307). Beim primären Hyperparathyreoidismus findet man jedoch eine Hyperkalziurie, weil das erhöhte Kalziumangebot aus dem Knochen die Transportkapazität des Tubulus übersteigt.

Neuerdings wird diskutiert (345), ob nicht die Hauptaufgabe des Parathormons darin besteht, zur Abpufferung von Säuren aus dem Knochen Phosphat (und

damit eben auch Kalzium) freizusetzen. Grundlage dieser Überlegungen ist die Tatsache, daß entwicklungsgeschichtlich erstmals bei Landtieren Epithelkörperchen nachweisbar sind, d. h. auf einer Entwicklungsstufe, bei der die Kiemen nicht mehr zur Eliminierung saurer Valenzen zur Verfügung stehen.

b) *Entdeckung, Biochemie, Bestimmung und biologische Wirkungen des Kalzitons*

COPP und Mitarb. entdeckten 1961 einen den Kalziumspiegel senkenden humoralen Faktor, lokalisierten ihn in die Epithelkörperchen und nannten ihn Kalzitonin (88). HIRSCH und Mitarb. (171, 172) fanden diesen Faktor bei Ratten jedoch in der Schilddrüse und nannten ihn daher *Thyreokalzitonin* (1963). Man weiß heute, daß beide Substanzen identisch sind und in den *parafollikulären Zellen* gebildet werden (75, 197, 198), den sog. C-Zellen der Schilddrüse, welche beim Menschen allerdings auch in den Epithelkörperchen und im Thymus vorkommen. Die C-Zellen stammen aus dem ultimobranchialen Organ der beiden letzten Schlundtaschen; dieses verteilt sich bei vielen Tierarten in der Schilddrüse, bei anderen findet es sich jedoch getrennt (233) von der Schilddrüse (Vögel, Fische, z. B. Salm).

Bisher sind vier artverschiedene Kalzitone *isoliert* und drei *synthetisiert* worden (70, 151, 239, 311): Schweine-, menschliches und Salm-Kalzitonin. Bei allen vieren handelt es sich um ein lineares Polypeptid mit 32 Aminosäuren, endständiger Cystin-Brücke und einem Molekulargewicht zwischen 3400 und 3600. Die Zusammensetzung aus Aminosäuren und deren Sequenz ist jedoch bei allen vier Kalzitonen wesentlich verschieden (Abb. 27b): Menschliches und Schweine-Kalzitonin besitzen von je 32 Aminosäuren nur 14 gemeinsam, menschliches und Salm-Kalzitonin immerhin 22. Bisher ist es noch nicht gelungen, eine allen vieren gemeinsame Aminosäuresequenz, die für die biologische Wirkung verantwortlich ist, zu charakterisieren. Es scheint jedoch, daß eine solche am ehesten im Bereich der Disulfidbrücke am Aminoende des Moleküls liegt (Abb. 27 b).

Kalzitonin kann durch den *Bioassay* [Normalwerte beim Menschen [150, 320] rund 200–300 MRC mE/l Plasma, bzw. umgerechnet auf das reine Peptid 1–2 µg Kalzitonin pro l Blut] bestimmt werden. Erhöhte Werte von Kalzitonin lassen sich auch durch den *Radioimmunoassay* (83, 325, 327) nachweisen (Serum-Normalwert ca. 0,02 bis 0,4 ng/ml). Beide Methoden sind jedoch noch sehr aufwendig und können bis jetzt nur zu Forschungs-



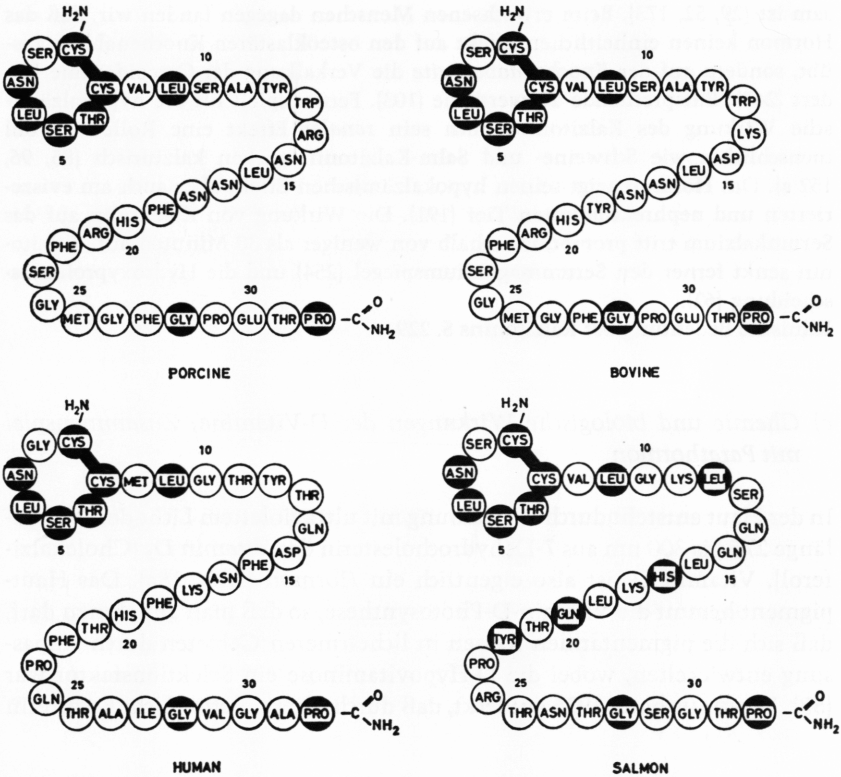


Abb. 27 b: Kalzitinine.

Die Abbildung zeigt die Struktur der Kalzitinine vom Schwein (porcine), Rind (bovine), Menschen und Salm (aus 155).

- = In allen Kalzitinen vorkommende Aminosäuren;
- = nur im 30mal stärkeren Salmkalzitinin vorkommende Aminosäuren.

zwecken und nur für ganz gezielte klinische Fragestellungen — z. B. beim medullären Schilddrüsen-Karzinom (S. 229) — verwendet werden.

Der hypokalzämische Effekt von Kalzitinin ist antagonistisch zu dem kalziumsteigernden des Parathormons (37). Ratten injiziert (Bioassay), senken das menschliche und das Schweine-Kalzitinin den Kalziumspiegel ungefähr gleich stark, während das Kalzitinin des Salms etwa 30mal stärker ist (Kalzitinin-Wirkung beim Menschen S. 230). Tierversuche und in-vitro-Experimente zeigten, daß Kalzitinin in erster Linie durch eine Hemmung der Knochenresorption wirk-



sam ist [29, 52, 173]. Beim erwachsenen Menschen dagegen fanden wir, daß das Hormon keinen einheitlichen Effekt auf den osteoklastären Knochenabbau ausübt, sondern auf der *Knochenanbauseite* die Verkalkung der Osteoidsäume fördert [247]: Entsprechende Tierversuche [103]. Ferner spielt für die hypokalzämische Wirkung des Kalzitons auch sein *renal*er Effekt eine Rolle: Sowohl menschliches wie Schweine- und Salm-Kalzitonin wirken kalziurisch [85, 96, 152 a]. Das Hormon zeigt seinen hypokalzämischen Effekt aber auch am eviszerierten und nephrektomierten Tier [191]. Die Wirkung von Kalzitonin auf das Serumkalzium tritt prompt, innerhalb von weniger als 30 Minuten auf. Kalzitonin senkt ferner den Serummagnesiumspiegel [254] und die Hydroxyprolinausscheidung [62].

Klinische Bedeutung des Kalzitons S. 229.

c) *Chemie und biologische Wirkungen der D-Vitamine; Zusammenspiel mit Parathormon*

In der Haut entsteht durch Bestrahlung mit ultraviolettem Licht der Wellenlänge 275 bis 300 nm aus 7-Dehydrocholesterin das Vitamin D<sub>3</sub> (Cholekalziferol). Vitamin D<sub>3</sub> ist also eigentlich ein *Hormon* (Abb. 28a). Das Hautpigment hemmt die Vitamin-D-Photosynthese, so daß man annehmen darf, daß sich die pigmentarmen Rassen in lichtärmeren Gebieten durch Anpassung entwickelten, wobei die D-Hypovitaminose ein Selektionsfaktor war [55]. WINDAUS hatte 1926 entdeckt, daß durch ultraviolettes Licht Ergosterin

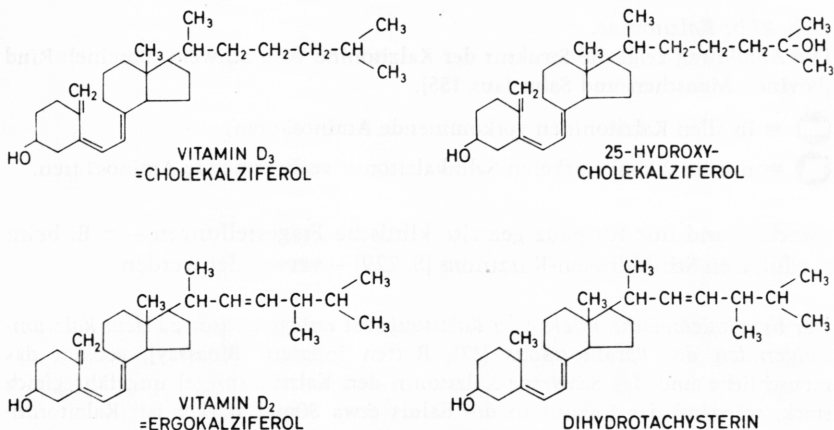


Abb. 28 a: Strukturformeln der D-Vitamine.

in Vitamin D<sub>2</sub> (Ergokalziferol) umgewandelt werden kann. Durch weitere Bestrahlung entsteht das *Dihydrotachysterin*: AT 10<sup>®</sup>, ein Präparat, welches zwar weniger preiswert, aber wegen seiner kürzeren Halbwertszeit vielleicht etwas besser als Vitamin D<sub>3</sub> steuerbar ist (S. 172). Auf gleiche Gewichtsmengen bezogen ist Dihydrotachysterin 2 bis 2,5mal stärker wirksam als Cholekalziferol (153). Neuerdings wurde ein Stoffwechselprodukt des Vitamin D<sub>3</sub> entdeckt, das *25-Hydroxycholekalziferol*, das eine der biologisch wirksamen Formen der D-Vitamine darstellt (104, 248) und wahrscheinlich vor allem Kalzium aus dem Knochen freisetzt, während ein anderer Metabolit des Vitamin D<sub>3</sub> (1,25-Dihydroxycholekalziferol), der möglicherweise in der (gesunden) Niere gebildet wird, in erster Linie die Kalzium-Absorption aus dem Darm fördern soll (105, 244). Über die Zusammenhänge zwischen Vitamin D<sub>3</sub> bzw. seinen Metaboliten und renaler Osteodystrophie siehe S. 212.

Man weiß letztlich über die *Wirkung des Vitamin D* beim Menschen noch wenig, Gründe dafür sind:

1. Die Bestimmungsmethoden sind schwierig (Gaschromatographie, aufwendiger Rattentest an Kalzium- und Vitamin-D-arm ernährten Ratten).
2. In allerjüngster Zeit wurde gefunden, daß primär nicht das Vitamin D<sub>3</sub> wirksam ist, sondern das 25-Hydroxycholekalziferol (Leber) (104) und ein anderer, in der Niere gebildeter Metabolit: 1,25-Dihydroxycholekalziferol (105, 244).
3. Jetzt erst werden Bestimmungsmethoden für Parathormon und Kalzitinin entwickelt, so daß nun Fragen des Zusammenspiels von Vitamin D mit diesen Hormonen – bisher viel zu wenig beachtet – bearbeitet werden können.

*Vitamin D* hat folgende *biologische Wirkungen* [8]:

Am Darm fördert es die *Kalziumabsorption* (164, 344) und wirkt damit synergistisch mit Parathormon. Es steigert ferner die Phosphatabsorption. Dabei ändert Vitamin D offenbar die Permeabilität der Zellmembran der Mucosazellen und fördert den Kalziumtransport durch Bildung eines kalziumbindenden Eiweißes (164, 328).

Für den Knochen scheint Vitamin D je nach Dosis eine doppelte Rolle zu spielen [8, 18]. Physiologischerweise fördert es die *Verkalkung* des Osteoids, in viel höherer Konzentration steigert es den *Knochenabbau*. Hier besteht eine Beziehung zum Parathormon (306), das nur dann die Knochenresorption steigert, wenn Vitamin D vorhanden ist (S. 145).

Unter physiologischen Bedingungen ist die Wirkung des Vitamin D auf die Niere noch umstritten.

## 2. Das Zusammenspiel der einzelnen Hormone und seine Bedeutung für die Kalziumregulation

Viele Lebensvorgänge im Organismus, z. B. eine Reihe von enzymatischen Reaktionen, können nur dann störungsfrei ablaufen, wenn der Kalziumspiegel der extrazellulären Flüssigkeit konstant bleibt. Hierfür sind *hormonelle Regulationssysteme* verantwortlich.

1935 stellten McLEAN und HASTINGS (223) die These auf, bei erhöhtem Serumkalzium werde die Sekretion von Parathormon vermindert und bei erniedrigtem entsprechend gesteigert. Hierdurch komme es zu einem Abfall bzw. zu einem Anstieg, d. h. zu einer Normalisierung des Serumkalziumspiegels. Dieser sog. *einfache Rückkoppelungsmechanismus* würde also in Gang gesetzt durch Schwankungen des Serumkalziumspiegels. Solche „Ausschläge“ werden in vivo jedoch nicht beobachtet.

Daraus schloß H. COPP, daß dieser einfache Parathormon-Rückkoppelungsmechanismus nicht der einzige Kalziumregulator sein könne. Seine (88) und die Experimente von HIRSCH und MUNSON (171, 172) führten in den Jahren 1961–1963 zur Entdeckung des Kalzitons (S. 146). Nach diesen neuen Befunden wird der Serumkalziumspiegel durch einen *doppelten Rückkoppelungsmechanismus*, den des Parathormons und den des Kalzitons, konstant gehalten: *Parathormon erhöht* dabei den Serumkalziumspiegel, und zwar durch Steigerung der Kalziumabsorption aus dem Darm, der Kalziummobilisierung aus dem Knochen und der Kalziumrückresorption aus dem Nierentubulus, *Kalzitonin* dagegen *senkt* durch die entgegengesetzten Effekte den Serumkalziumspiegel. Entsprechend wird (am Rind exakt gezeigt) bei Kalziumwerten unter 9,5 mg% nur noch Parathormon, bei Werten über 12 mg% nur noch Kalzitonin sezerniert; im physiologischen Bereich dagegen sind ständig beide Hormone im Serum vorhanden (37) (Abb. 28b).

Dieses Konzept des doppelten Rückkoppelungsmechanismus Parathormon-Kalzitonin ist in letzter Zeit angezweifelt worden: auf Grund entwicklungsgeschichtlicher Überlegungen (S. 146) wird diskutiert (345), ob nicht der eigentliche Gegenspieler des Kalzitons das Vitamin D und nicht das Parathormon sei. Parathormon wäre dann nur im „Nebenschluß“ der Achse Kalzitonin–Vitamin D angegliedert. Diese These wird im übrigen durch die Beobachtung gestützt, daß, wie erwähnt, die ossären und intestinalen Wirkungen von Parathormon nur dann einsetzen, wenn Vitamin D vorhanden ist.

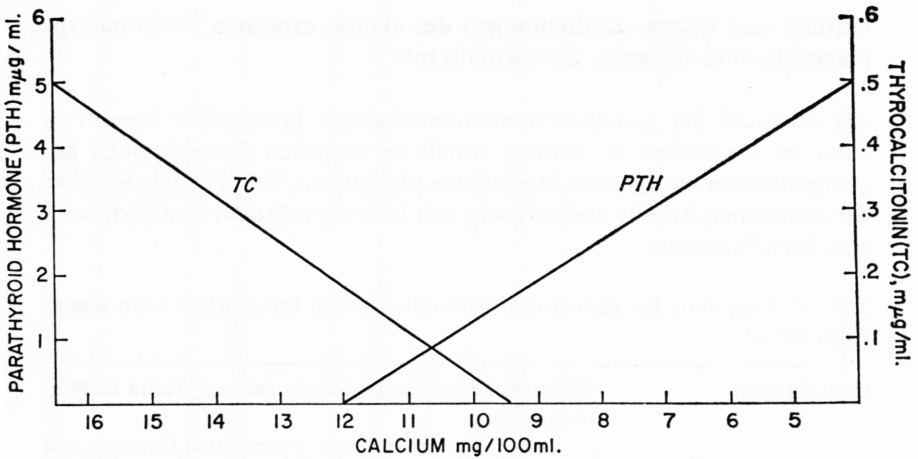


Abb. 28 b: Parathormon-(PTH)- und Kalzitinin-(TC)-Spiegel im Serum des Rindes in Abhängigkeit vom Serum-Kalzium, aus AURBACH (37).

Endgültige Klarheit über das Zusammenspiel wird man erst dann erhalten, wenn es gelingt, im menschlichen Serum routinemäßig Parathormon, Kalzitinin und Vitamin D mit seinen Metaboliten zu bestimmen.

## B. Hypoparathyreoidismus und Tetanie

### 1. Tetanie

Die Tetanie kann in manifester Form mit tetanischen Anfällen oder latent beobachtet werden.

#### a) Tetanischer Anfall

Der tetanische Anfall tritt mit Vorboten auf. Typische Initialsymptome sind (Akro-)Paraesthesien, die im Gesicht, besonders um den Mund herum, in Händen und Füßen auftreten. Pelzigkeit, Kribbeln und Ameisenlaufen sind für den Patienten subjektiv sehr unangenehm und beängstigend. Dazu können sich Übelkeit und eine depressive Verstimmung gesellen. Angst,

*Unruhe* und weitere Erscheinungen des akuten exogenen Reaktionstyps prägen das Bild des tetanischen Anfalls mit.

Als Ausdruck der *gesteigerten neuromuskulären Erregbarkeit* kommt es dann im klassischen tetanischen Anfall zu tonischen Kontraktionen der quergestreiften und glatten Muskulatur (*Symptome, Tab. 17*). Die Schwere der tetanischen Anfälle wechselt sehr von Patient zu Patient und auch beim einzelnen Patienten.

Tab. 17: *Symptome der gesteigerten neuromuskulären Erregbarkeit beim tetanischen Anfall*

Carpalspasmus	Oberarm adduziert, Unterarm gebeugt, Hand in Pfötenstellung (= Geburtshelferhand, mit opponiertem Daumen und mit gestreckten, im Grundgelenk gebeugten Fingern)
Pedalspasmus	Bein gestreckt, Füße und Zehen plantarflektiert
Krampi	Schmerzhafte Muskelkrämpfe
Karpfenmund	
Laryngospasmus	Inspiratorisches „Krähen“ (Kinder), Atemnot, Zyanose
Spasmen der glatten Muskulatur	Sphincter vesicae, Pupillen, tetanisches Bronchialasthma, Pylorus, Cardia, Gallenblase

Wenn auch die Tetanie das häufigste Symptom des Hypoparathyreoidismus ist, so gibt es doch (*besonders im Kindesalter*) Fälle, bei denen ohne tetanische Erscheinungen (Tab. 17) „epileptische“ Krampfanfälle beobachtet werden (49, 87, 113, 135, 153). Krampfanfälle scheinen beim spontanen bzw. idiopathischen Hypoparathyreoidismus häufiger als beim postoperativen, parathyreopriven vorzukommen (113). Dazu paßt auch, daß beim kindlichen Hypoparathyreoidismus, der ja im allgemeinen idiopathisch ist, wesentlich häufiger Krampfanfälle als eine typische Tetanie zu beobachten sind (87, 130, 234). *Differentialdiagnostisch* ist wichtig, daß unter Umständen generalisierte Krampfanfälle auch einen Hypoparathyreoidismus zur Ursache haben können. Dabei werden diskutiert:

1. Krampfanfälle, die Folge einer irreversiblen *Strukturschädigung* des Gehirns (z. B. Basalganglienverkalkungen bei chronischem Hypoparathyreoidismus) und somit fokal bedingt sind.
2. Krampfanfälle, die durch die *Hypokalzämie* des Hypoparathyreoidismus hervorgerufen werden und nach Normalisierung des Kalziumspiegels aufhören

(Gelegenheitskrämpfe, 44). Daß gelegentlich solche Krampfanfälle als reine *tetanische Äquivalente* auch beim Erwachsenen beobachtet werden, wird heute kaum noch angezweifelt (113, 135, 153).

3. Nach der älteren Auffassung von FÖRSTER begünstigt die Hypokalzämie lediglich eine vorbestehende Krampfbereitschaft.

Im *Elektroencephalogramm* findet man bei der Tetanie oft unspezifische, paroxysmale Veränderungen. Diese EEG-Befunde und auch gelegentlich zu beobachtende Anfallsmuster sind durch die i. v. Kalziuminjektionen nicht in allen Fällen zu beseitigen (49, 87, 153, 319).

*b) Provokationsmethoden (Tab. 18) im Intervall der manifesten und bei latenter Tetanie*

Schildert ein Patient typische tetanische Anfälle (*manifeste Tetanie*), so läßt sich im *Intervall* die Anfallsbereitschaft durch *Provokationsmethoden* nachweisen (Tab. 18). Im Intervall selbst bestehen bei den Patienten oft unbe-

Tab. 18: Diagnostische Zeichen der Tetanie, Provokationsmethoden

Chvosteksches Zeichen:	Zuckung der Muskeln aller drei Facialisäste bei Beklopfen des Facialisstammes (Chvostek I)
Lustsches Zeichen:	Beklopfen des N. fibularis löst Hebung des äußeren Fußrandes aus
a) Trousseauisches Zeichen:	Auslösung eines Carpalspasmus durch Anämisierung (Blutdruckmanschette) des Armes nach weniger als 3 min Bei negativem Trousseau sofort anschließend
b) Hyperventilation: (v. BONSDORFF)	Pfötchenstellung nach weniger als 1 min Hyperventilation (Blutdruckmanschette gelöst)
Erbsches Zeichen:	Gesteigerte galvanische Erregbarkeit, z. B. N. medianus Kathodenöffnungszuckung bei $< 5 \text{ mA}$ ; Umkehr der Zuckungsformel: $\text{ASZ} > \text{AÖZ}$
Elektromyographie:	Typische Diplets und Multiplets unter Anämisierung und Hyperventilation (Abb. 29)



stimmte Beschwerden, wie Müdigkeit, Arbeitsunlust, Migräne, Tachykardie, Erbrechen und Paraesthesien. Diese Allgemeinbeschwerden werden häufig als „vegetative Dystonie“ fehldiagnostiziert.

Klagt ein Patient nicht über spontane tetanische Anfälle, sondern „nur“ über Symptome, wie sie gerade für das freie Intervall der manifesten Tetanie geschildert wurden, dann darf dieses Bild *nur dann* als *latente Tetanie* bezeichnet werden, wenn die *Provokationsmethoden* positiv ausfallen (Tab. 18).

Die durch die *Provokationsmethoden* hervorzurufenden *diagnostischen Zeichen* sind in Tabelle 18 zusammengefaßt. Die von ERB, CHVOSTEK und LUST angegebenen Screening-Zeichen haben heute an Bedeutung eingebüßt, da sie nicht ganz spezifisch sind. Für die Praxis ist das Trousseau'sche Zeichen (Blutdruckmanschette) zusammen (153) mit dem anschließenden Hyperventilationsversuch nach v. BONSDORFF (1 Minute lang, nach vorherigem Lösen der Blutdruckmanschette) entscheidend (Tab. 18). Da gelegentlich Patienten einen positiven Trousseau vortäuschen, muß man sich davon überzeugen, ob der Pfötchenstellung eine schwer zu lösende Kontraktion zugrunde liegt. Am elegantesten ist heute der Nachweis der typischen Diplets und Multiplets im *Elektromyogramm* unter Anaemisierung und einminütiger Hyperventilation (Abb. 29).

*Für die Praxis ist besonders wichtig:*

1. Die Diagnose einer Tetanie darf nur dann gestellt werden, wenn
  - der Trousseau positiv ausfällt oder, bei negativem Trousseau, wenn
  - der anschließende Hyperventilationsversuch positiv ist.
2. Die Ätiologie ist damit aber noch nicht geklärt (S. 156).

### *c) Pathophysiologie der Tetanie*

Eine Tetanie kann bei *Hypokalzämie* auftreten; allerdings muß nicht jede Hypokalzämie zur Tetanie führen (S. 167 und S. 169). Die Ursachen der Hypokalzämie sind zahlreich (DD. S. 169).

Ob es zu einem tetanischen Anfall kommt oder nicht, scheint nicht nur von dem *absoluten* Wert der Verminderung der freien Kalziumionen im Plasma

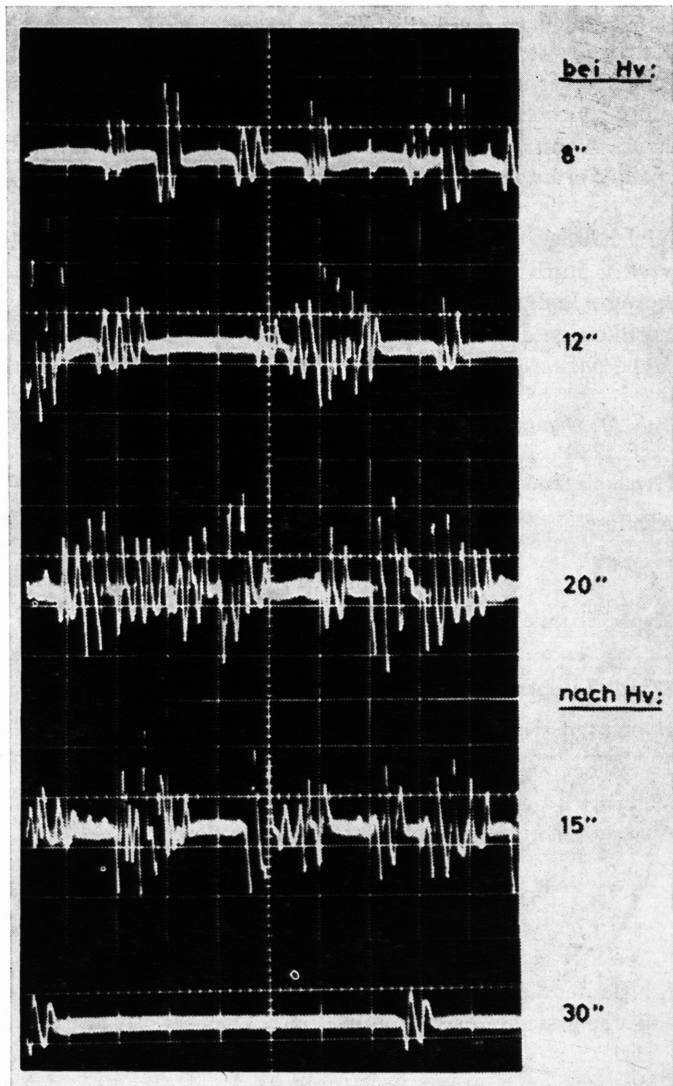


Abb. 29: Elektromyogramm einer Patientin mit latenter, normokalzämischer Tetanie.

Beachte die Diplets 8 sec. vor und 30 sec. nach Hyperventilation (Hv) und die Zunahme der Spontanentladungen (Multiplets) unter Hyperventilation, aus HAAS und Mitarb. (153).



abzuhängen, sondern auch vom Kalziumgradienten: Ein *rascher Abfall* der Kalziumwerte begünstigt das Auftreten der tetanischen Erscheinungen [18, 153]. Dies erklärt auch die klinische Beobachtung, daß nach einer Entfernung eines Epithelkörperchenadenoms ein tetanischer Anfall bereits auftreten kann, wenn der Serumkalziumspiegel noch hyperkalzämische oder normale Werte zeigt.

Viel häufiger sind aber *normokalzämische Tetanien*: bei *Alkalose* (Säureverlust durch Hyperventilation oder anhaltendes Erbrechen, bei unkontrollierter Alkalizufuhr und bei der hypokaliämischen Alkalose des Mineralokortikoidsyndroms), ferner bei *Hyperkaliämie*, *Hyperphosphatämie* und *Hypomagnesiämie* (Tab. 19).

Tab. 19: Ursachen und Differentialdiagnose der Tetanie

---

Hypokalzämie (s. Tab. 21)

Alkalose	Respiratorisch	———	Hyperventilation
	Metabolisch	———	Erbrechen (H <sup>+</sup> -Ionenverlust)
		———	Hyperaldosteronismus
Hyperkaliämie	z. B. Addison-Krise, Verbrennungen, Niereninsuffizienz, unkontrollierte Infusionen		
Hyperphosphatämie	Niereninsuffizienz, Phosphat-Infusionen		
Hypomagnesiämie	z. B. Diuretika-Abusus, Durchfälle, Alkoholismus		

---

Vereinfacht, aber sehr anschaulich, können diese Verhältnisse mit der *Györgyi-Elektrolyt-Formel* dargestellt werden:

$$\frac{[K^+] \times [HCO_3^-] \times [HPO_4^{--}]}{[Ca^{++}] \times [Mg^{++}] \times [H^+]} = K$$

K bedeutet die Konstante der neuromuskulären Erregbarkeit. Anstieg von K führt zu gesteigerter neuromuskulärer Erregbarkeit, also zu einer Tetanie.

*Praktisch von enormer Bedeutung ist die Abgrenzung der normokalzämischen Tetanie bei Alkalose, besonders der sog. Hyperventilationstetanie (Tab. 19) von der hypokalzämischen Tetanie (S. 157 ff.).*

Die Symptome der Tetanie sind Ausdruck der *gesteigerten neuromuskulären Erregbarkeit* (S. 152):

Man weiß, daß eine Zunahme der Werte des extrazellulären Kalziums die Dichte der Zellmembranen erhöht und die Zellmembran z. B. für Ionen weniger durchlässig macht. Umgekehrt führt eine Minderung des extrazellulären Kalziums, die der Hypokalzämie parallel geht, zu einer Abnahme der Dichte der Zellmembran, welche dann für Ionen durchlässiger wird. Die Erregbarkeitssteigerung von Nerven und Muskelzellen entspricht dem erleichterten Transport von Natrium und Kalium durch die Zellmembran. Es ist aber nicht nur die *Depolarisationsschwelle erniedrigt*, was die Neigung zu *tonischen Kontraktionen* (Tab. 17) und die *Zunahme von Spontanentladungen* (Abb. 29) verständlich macht. Bei Hypokalzämie findet sich zusätzlich noch eine *qualitativ veränderte Erregungsbildung* an den Muskelspindeln und Hautrezeptoren (297), die auch im Hinblick auf subjektive Empfindungen, wie *Paraesthesien*, eine Bedeutung haben dürfte.

Der *tetanische Anfall* beginnt also mit vermehrten Spontanentladungen und veränderter Erregungsbildung in Haut- (Paraesthesien) und Muskelrezeptoren. Letztere erhöht auch die Erregbarkeit spinaler Reflexzentren (319) und führen so zu den reflektorischen tonischen Muskelkontraktionen (Karpopedalspasmen usw., S. 151 ff.).

#### d) Diagnose und Therapie der normokalzämischen Hyperventilationstetanie

Die *normokalzämische Hyperventilationstetanie* gehört sicher zu den *häufigsten* Ursachen von nächtlichen Störungen diensthabender Ärzte. Die ganz überwiegende Mehrzahl der Patienten, die mit tetanischen Symptomen zur Aufnahme kommen, haben eine Hyperventilationstetanie und keinen Hypoparathyreoidismus: Serumkalzium und -phosphor sind normal, ebenso die Kalziumausscheidung im Urin. In der Sprechstunde kann im Intervall zwischen den Hyperventilationsphasen durch die erwähnten *Provokationsmethoden* (Trousseau) mit anschließender Hyperventilation (Tab. 18), eine Tetanie nachgewiesen werden und durch *eine gezielte anamnestische Befragung* der Zusammenhang von *emotioneller Erregung, längerer Hyperventilation und tetanischen Symptomen aufgedeckt* werden. Eine genügend lange Hyperventilation führt *bei jedem* Menschen physiologischerweise zu einem Absinken des Plasma-CO<sub>2</sub>-Spiegels und zu Verschiebungen des Blut-pH-Wertes zum alkalischen. Neben der Abnahme des ionisierten Anteils am Gesamt-Kalzium, welche durch diese pH-Verschiebung (Abb. 31b) hervorgerufen wird, diskutiert man auch die erhöhte Katecholaminausschüttung im Zusammenhang mit emotioneller Erregung als zusätzliche Ursache

tetanischer Erscheinungen bei der Hyperventilationstetanie (235, 300). Läßt sich im Intervall durch Provokationsmethoden *keine Tetanie* nachweisen, dann liegt ein *Hyperventilationssyndrom* vor. Klinisches Bild und Therapie sind die gleichen wie bei der Hyperventilationstetanie.

Die Symptome der normokalzämischen Hyperventilationstetanie sind von denen der hypokalzämischen Tetanie, z. B. bei Hypoparathyreoidismus, klinisch nicht zu unterscheiden. Auch bei der normokalzämischen Hyperventilationstetanie wird das ganze Spektrum von den Paraesthesien bis zum großen tetanischen Anfall beobachtet (S. 151). Die Symptome sind für den Patienten *subjektiv außerordentlich unangenehm*. Läßt sich bei einem solchen Patienten ein schwerer *tetanischer Anfall* nicht mehr mit der Plastikbeutelrückatmung (den Patienten in einen Beutel atmen lassen, in dem sich das CO<sub>2</sub> anreichert und wieder inhaliert wird) beherrschen, so tut man gut daran, den Patienten durch eine langsame *Kalziuminjektion* (meist genügen 10 ml 10% Kalzium i. v.) von seinem Anfall zu befreien (Handrückenvene!). Im Anschluß daran muß man ihn aber über die Natur seines Leidens aufklären. Wir haben gute Erfahrungen damit gemacht, daß wir dem Patienten empfehlen, bei den ersten Anzeichen eines erneuten Anfalls sofort für *einige Minuten eine Plastikbeutelrückatmung* durchzuführen. Dieses *therapeutische* Vorgehen sei einerseits wärmstens empfohlen und andererseits dringend vor einer absolut überflüssigen *Dauerbehandlung mit Kalzium, Vitamin D oder Dihydrotachysterin (AT 10®)* gewarnt (S. 196). Oft werden bei der Besprechung des Leidens Konfliktsituationen (s. oben) aufgedeckt, so daß die Konsultation eines *psychosomatisch* orientierten Kollegen oder die Hilfe eines Psychiaters erforderlich wird.

Die Hyperventilationstetanie kann auch in Form regelrechter *Endemien* auftreten. So berichteten englische Autoren (235) über eine Mädchenschule, in der an zwei aufeinanderfolgenden Tagen jeweils 80 von 550 Schülerinnen mit den verschiedensten tetanischen Symptomen hospitalisiert werden mußten. Das beklagenswerte Krankenhaus wurde durch diese Welle eines neuzeitlichen „Veitstanzes“ in erhebliche Unruhe versetzt.

Etwas anders zu sehen ist die *willkürliche Hyperventilation*, die von Jugendlichen gelegentlich eingesetzt wird, um durch Synkopen und andere Symptome Befreiung von lästigen Schulaufgaben zu erreichen. Man weiß, daß durch eine kurzzeitige Hyperventilation die zerebrale Durchblutung um bis zu 40% vermindert werden kann. Wird nach einigen Minuten der Hyperventilation dann ein Valsalvascher Versuch, z. B. durch Pressen, angeschlos-

sen, so läßt sich relativ mühelos eine zirkulatorische *Synkope* erzielen und die Umgebung hinreichend beeindrucken (303).

Bei Patienten mit Hyperventilation muß man umgekehrt natürlich daran denken, daß es sich um eine *symptomatische Hyperventilation* handeln könnte. Schwerwiegende Erkrankungen, wie metabolische Azidosen (z. B. diabetisches Koma), oder die beängstigende und bedrohliche Situation einer Kolik, einer Angina pectoris oder eines Myokardinfarktes können mit Hyperventilation einhergehen. Solche *Erkrankungen* müssen natürlich ausgeschlossen werden, ehe man eine funktionelle Hyperventilationstetanie oder ein Hyperventilationssyndrom annimmt.

*Praktisch ist es also von außerordentlicher Bedeutung, bei dem klinischen Bild einer Tetanie, sei sie latent oder manifest, auf jeden Fall den Serumkalziumspiegel zu bestimmen. Hypokalzämische und normokalzämische Tetanie haben völlig verschiedene therapeutische Konsequenzen! Die nicht indizierte Vitamin-D- oder Dihydrotachysterin-Behandlung einer normokalzämischen Tetanie kann zur schweren Dihydrotachysterin- oder Vitamin-D-Intoxikation u. U. unter dem Bild der lebensbedrohlichen hyperkalzämischen Krise führen (S. 196 und S. 199). Eine unbegründete Kalziumtherapie bindet Patienten oft jahrelang sinnloserweise an den Arzt.*

Uns ist ein Fall bekannt, bei dem eine Patientin über Jahre täglich bei normokalzämischer (!) Tetanie eine Kalziuminjektion erhielt. Hier von Süchtigkeit zu sprechen, ist wohl nicht abwegig.

## 2. Hypoparathyreoidismus und verwandte Syndrome

Übersichten: (24, 153, 249).

### a) Klinik, Ätiologie und Pathophysiologie des Hypoparathyreoidismus

Parathormon erhöht durch seine Wirkung auf Knochen, Dünndarm und Niere den Serumkalziumspiegel (S. 145). *Fehlt* das Hormon oder wird zu wenig aus den Epithelkörperchen sezerniert (Hypoparathyreoidismus), so kommt es zur Hypokalzämie und als Folge davon u. U. zur Tetanie. Klinisch steht die *Tetanie* beim Hypoparathyreoidismus, sei es beim *akuten* (S. 160) oder beim *chronischen* (S. 161), im Vordergrund: bei etwa 70 bis 80% der Fälle wird sie beobachtet (86, 113, 135, 153).

Werden bei einer *Strumaresektion* Epithelkörperchen mitentfernt oder wird die Blutversorgung unterbrochen, so kann sich ein *parathyreopriver Hypoparathyreoidismus* entwickeln (Tab. 20). Dieser ist jedoch in der Mehrzahl der Fälle *transitorisch*: Die belassenen Epithelkörperchen übernehmen mit der Zeit die Funktion der entfernten mit, bzw. geschädigtes Epithelkörperchengewebe erholt sich wieder. Mit einem *persistierenden*, therapiebedürftigen Hypoparathyreoidismus muß nach unserer Erfahrung (153) in 2% der Fälle von Strumaresektion gerechnet werden (I, S. 59). Die Entwicklung der tetanischen Symptome im Anschluß an eine Strumaresektion kann akut und sehr dramatisch sein, mit tetanischen Anfällen am 2.—3. postoperativen Tag. Ein *parathyreopriver Hypoparathyreoidismus* nach *Röntgen- oder Radiojodbestrahlung* der Schilddrüsenregion wird dagegen kaum beobachtet bzw. manifestiert sich allenfalls als *partielle* Epithelkörpercheninsuffizienz (S. 168 und I, S. 57).

Tab. 20: Ätiologie des Hypoparathyreoidismus

---

Parathyreopriver Hypoparathyreoidismus

- Strumaresektion
- Röntgen-,  $^{131}\text{J}$ -Bestrahlung (??)
- Parathyreidektomie

Spontaner Hypoparathyreoidismus

- Parathyreoiditis (infektiös, Autoantikörper?)
- Tumoren — Metastasen
- „Degenerative“ Veränderungen
  - (Blutungen, Zirkulationsstörungen, Fibrose, Zysten, Amyloidose, Hämochromatose, Lipomatose u. a.)
- Aplasie — Hypoplasie

Idiopathischer Hypoparathyreoidismus

---

Ein *schwerer akuter Hypoparathyreoidismus* kann vor allem nach Entfernung eines Epithelkörperchenadenoms (primärer Hyperparathyreoidismus) beobachtet werden. Verantwortlich hierfür ist der schnelle Abfall des erhöhten Serumkalziums: Die beim primären Hyperparathyreoidismus supprimierten übrigen Epithelkörperchen übernehmen erst im Laufe von Tagen wieder ihre Funktion, zum anderen kann bei starker Skelettbeteiligung nach Entfernung des Adenoms massiv Kalzium in das Skelet eingelagert werden. In einem entsprechenden Fall von primärem Hyperparathyreoidismus beobachteten wir 5 Tage nach Entfernung von 3 Epithelkörperchenadenomen (!) zuerst tetanische Symptome, denen am 12. post-

operativen Tag ein akuter Verwirrheitszustand mit schwerer motorischer Unruhe folgte [21].

*Spontan* wird das Auftreten eines Hypoparathyreoidismus bei sehr verschiedenen Ursachen beobachtet (Tab. 20). Ob es eine *Autoimmunparathyreoiditis* beim Menschen gibt, ist noch nicht ganz klar [132]; experimentell hat man sie jedoch erzeugen können [31, 304].

Der Hypoparathyreoidismus des *Kindesalters* weist einige Besonderheiten auf [130]:

- So diskutiert man einen *kongenitalen* Hypoparathyreoidismus, der *persistiert*. Er ist selten und wird z. B. auf eine Epithelkörperchenaplasie zurückgeführt.
- Pathogenetisch ebenfalls wenig geklärt ist der *chronische, idiopathische* Hypoparathyreoidismus des Kleinkindes. Bei letzterem gibt es *familiäre* Formen, die genetisch bedingt sind und durch eine Neigung zu Moniliasis (hartnäckiger Soorbefall von Nägeln und Schleimhäuten) und zu gleichzeitigem Auftreten eines idiopathischen Morbus Addison gekennzeichnet sind. Man spricht hier von dem *Syndrom Hypoparathyreoidismus, Nebennierenrindeninsuffizienz und Moniliasis* [192]. Es kann sein, daß auch hier Autoantikörper eine pathogenetische Rolle spielen [130].
- Im Gegensatz zu diesen beiden persistierenden Formen tritt ein *transitorischer, kongenitaler* Hypoparathyreoidismus dann auf, wenn die Hyperkalzämie eines mütterlichen Hyperparathyreoidismus (S. 207) die Epithelkörperchen des Neugeborenen supprimiert und zu einer funktionellen Atrophie gebracht hat [130]. Umgekehrt führt ein unbehandelter mütterlicher Hypoparathyreoidismus zu einem kompensatorischen intrauterinen Hyperparathyreoidismus des Feten, der röntgenologisch noch vor der Geburt nachweisbar sein kann [25].

Meist ist es nicht möglich, bei den Fällen von spontanem Hypoparathyreoidismus die Ursache zu klären; solche Fälle werden deshalb der zweifellos heterogenen Gruppe des *idiopathischen Hypoparathyreoidismus* zugeordnet (Tab. 20).

Bleibt ein *chronischer Hypoparathyreoidismus* über längere Zeit unbehandelt, d. h. wird der Serumkalziumspiegel nicht normalisiert, so entwickeln sich die sog. „*trophischen*“ Störungen [113, 130, 153]. Die Haut ist rauh, trocken und rissig und weist besonders bei den kindlichen Formen Pigmentationen und eine Neigung zu *Moniliasis* und anderen Hautinfektionen auf. Die *Nägel* zeigen Querrillen und u. U. Nagelfalzdegenerationen. Besteht der Hypoparathyreoidismus schon im *Kindesalter*, so beobachtet man *Zahn-*



*schmelzdefekte*, die für die Pädiater von erheblicher diagnostischer Bedeutung sind und eine Aussage darüber zulassen, in welchem *Alter* der Hypoparathyreoidismus auftrat (130). In schweren Fällen kann es zu Zahnretention und Zahnhypoplasien kommen. — Von besonderer praktischer Bedeutung ist der *tetanische Katarakt*. Erwachsene haben eher einen subkapsulären Star, Kinder eher einen Schichtstar. Die Linsentrübung entwickelt sich selten sehr schnell — u. U. aber schon innerhalb von 2 Monaten nach Parathyreoidektomie (249) — und kann bereits im Kleinkindesalter zur Erblindung führen.

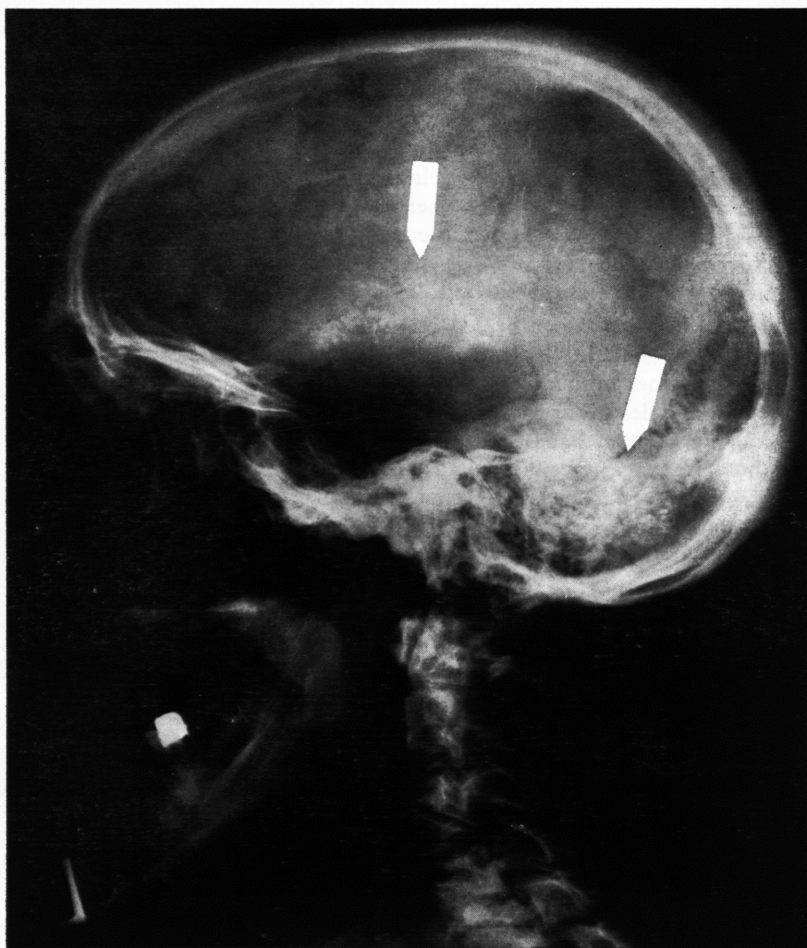
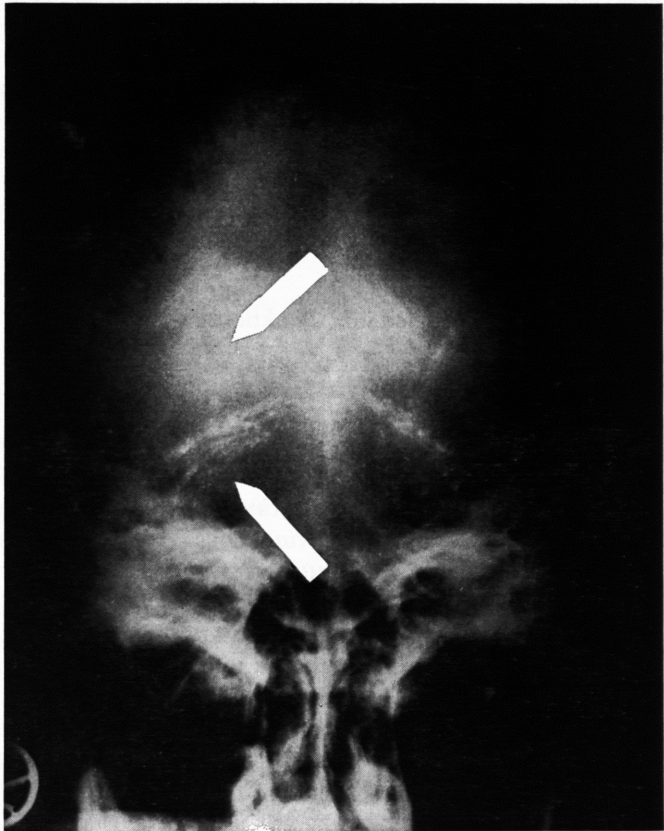


Abb. 30 a+b: Symmetrische Stammganglien- und Kleinhirnverkalkungen (zerebrale Kernkalzinose) bei postoperativem Hypoparathyreoidismus, aus SCHWARZ und SCRIBA (21).



Vor allem im Kindesalter, aber auch beim Erwachsenen kann der chronische Hypoparathyreoidismus ein *organisches Psychosyndrom* (Wesensänderung, Demenz) zur Folge haben (2, 87, 284, 303). Seltene *neurologische* Symptome sind spinale Ausfälle, die an eine funikuläre Spinalerkrankung erinnern (196), sowie Hirndruckzeichen und Stauungspapille: hierbei Differentialdiagnose des Pseudotumor cerebri (2, 24, 87, 130, 332). Besonders eindrucksvoll sind die beim chronischen Hypoparathyreoidismus immer wieder zu beobachtenden *Verkalkungen* der *Basalganglien* und des *Kleinhirns* (Abb. 30a, b). Bei diesen hat man überwiegende Gefäßverkalkungen im weißen



Marklager bei geringer Basalganglienverkalkung als eigentliche *Fahrsche Krankheit* (129) von der *zerebralen Kernkalzinose* unterschieden (4, 114, 135, 319). Die *Pathogenese* der Kalkablagerungen in Basalganglien, Kleinhirn und Linse beim chronischen Hypoparathyreoidismus ist noch unbekannt.

Eine hypothetische Erklärung beinhaltet, daß Parathormon nicht nur am Knochen, sondern auch an anderen Geweben wie Muskeln und Gehirn eine kalziummobilisierende Wirkung hat (134). Beim chronischen Parathormon-Mangel käme es also dann in diesen Geweben zu einer Art Kalziumstau und die sog. trophischen Störungen wären pathophysiologisch als eine direkte Folge des Parathormon-Mangels und nicht der Hypokalzämie zu interpretieren.

#### b) Diagnostische Kriterien inkl. Funktionsprüfungen

Diagnostisch wichtig ist:

- Bei chronischem Hypoparathyreoidismus sind bestimmte „trophische“ Störungen, wie Basalganglienverkalkungen, Katarakt (S. 161) und eine u. U. auch röntgenologisch nachweisbare, diskret vermehrte Schattendichte der Knochen sowie geringfügige Hyperostosen direkte Folgen des Parathormon-Mangels. Histologische und mikroradiographische Untersuchungen (182) an Knochenbiopsiematerial zeigen, daß beim chronischen Hypoparathyreoidismus der Knochenumbau insgesamt verlangsamt ist. Hierzu passen auch die mit radioaktivem Kalzium gewonnenen Befunde (166). Da also Knochenanbau und -abbau reduziert sind, ist es verständlich, daß häufig keine röntgenologischen und auch keine histologischen Veränderungen gefunden werden. In den Fällen, in welchen eine Osteosklerose beschrieben ist, scheint in der Bilanz der Abbau weniger reduziert zu sein als der Abbau (18, 153).
- Der akute und chronische Parathormon-Mangel führt zu Hypokalzämie und Hyperphosphatämie.

#### a) Diagnostische Bedeutung der Hypokalzämie und anderer Laborbefunde beim Hypoparathyreoidismus

Der Serumkalziumspiegel wird beim Gesunden streng konstant gehalten. Der Normalbereich liegt zwischen 9,0 und 10,5 mg<sup>0</sup>%, bzw. zwischen 4,5

und 5,3 mval/l. Der im Basler Laboratorium erarbeitete Normalbereich beträgt  $9,9 \pm 0,8 \text{ mg}\%$  ( $\bar{x} \pm 2s$ ). Er wurde mit der wohl z. Z. besten Bestimmungsmethode, der *Atomabsorption* (259, 288) gewonnen (Präzision: Variationskoeffizient = 0,4%). Auf jeden Fall muß man darauf achten, welchen Normalbereich das klinisch-chemische Laboratorium, mit dem man arbeitet, angibt, ferner wie dieser ermittelt wurde und welche Präzision die Kalziumbestimmung in dem betreffenden Laboratorium hat.

*Beachte: Stauung bei der Blutentnahme, Verschicken in einem Glasgefäß und Verschuß des Gefäßes mit einem Korkstopfen erhöhen den Serumkalziumwert.*

Das „Gesamt-Serum-Kalzium“ besteht aus drei Fraktionen, dem *ionisierten Serum-Kalzium* (50%), dem an Ziträt, Phosphat und andere Anionen komplex gebundenen Kalzium (5%) und dem *proteingebundenen* Anteil von 45%; davon sind  $\frac{4}{5}$  an Albumin und  $\frac{1}{5}$  an Globulin gebunden. Diese Zahlen sind nur als Näherungswerte zu betrachten, da die Angaben in der Literatur beträchtliche Unterschiede zeigen (161, 165, 232, 270). Dies ist nicht verwunderlich, sind die Werte doch von vielen Faktoren abhängig, z. B. vom pH-Wert des Blutes, vom Eiweißgehalt und der Albumin-Globulin-Relation. Der biologisch wichtigste Kalziumanteil ist der *ionisierte*; er ist für die vom Kalzium abhängigen Lebensvorgänge verantwortlich, sein Wert schwankt im Laufe mehrerer Monate nur um rund 6% (232). Da sowohl der ionisierte wie der komplex gebundene Kalziumanteil durch Membranen diffundieren können, werden sie auch unter dem Begriff „*diffusibles*“ Kalzium zusammengefaßt (161).

Es sind Methoden zur Bestimmung dieses diffusiblen Kalziumanteils (Ultrafiltration) und des ionisierten Anteils allein (Froschherz-Methode, Murexid-Methode) beschrieben. Seit 1965 kann das ionisierte Kalzium auch mit der ionenspezifischen Kalzium-Elektrode (165, 232, 270, 281) erfaßt werden. Diese Methode ist zwar sehr elegant, aber bei weitem noch nicht so ausgereift wie z. B. die Messung des pH mit dem pH-Meter. *Unserer Erfahrung nach reicht das Gesamt-Serum-Kalzium für die praktischen Belange* der klinischen Diagnostik und der Therapie vollkommen aus. Allerdings muß dann auch das Serumkalzium äußerst sorgfältig bestimmt werden. Der Wert des Gesamt-Serumkalziums ist nur dann irreführend, wenn eine massive Verminderung des Serumeiweißes vorliegt: ist das Serum-Albumin und damit auch das Gesamt-Kalzium vermindert, dann braucht die ionisierte Fraktion des Serum-Kalziums trotzdem nicht reduziert zu sein. Die Werte des ionisierten Kalziums können in diesem Fall mit einer „vernünftigen Genauigkeit“ durch Ablesen des diffusiblen

Kalzium-Anteils mit dem Nomogramm von HANNA [161] abgeschätzt werden (Abb. 31 a). Allerdings bleibt hierbei das pH des Blutes unberücksichtigt. Wie dieser Faktor den Anteil des ionisierten Kalziums verändert [163], macht Abb. 31 b deutlich: mit zunehmender Alkalose (Hyperventilation) sinkt der ionisierte

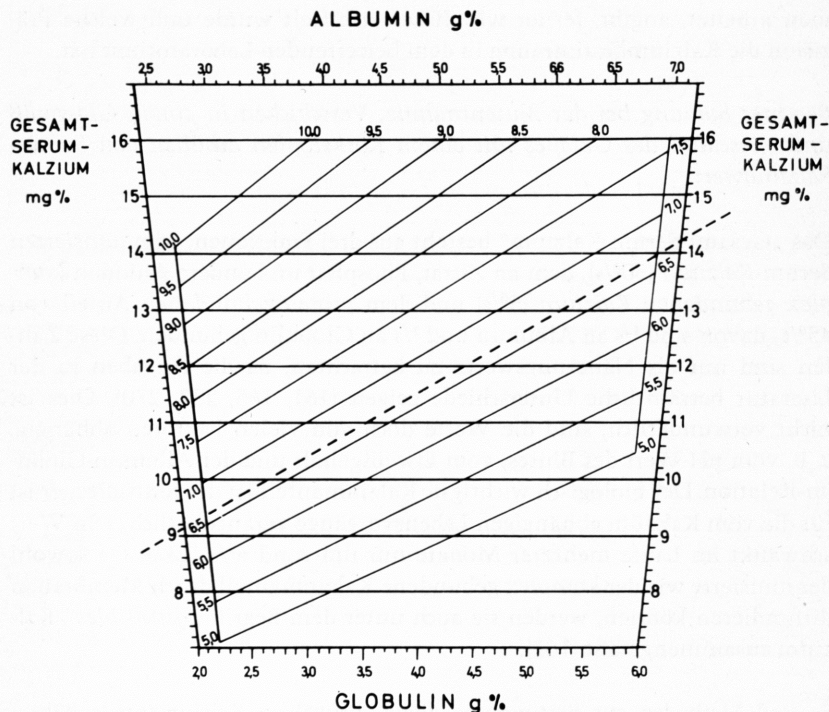


Abb. 31 a: Nomographische Ermittlung des diffusiblen Serumkalziums, nach HANNA u. Mitarb. [161].

Die Abbildung erlaubt, aus dem Gehalt des Serums an Albumin und Globulin (g%) und aus dem Gesamtkalziumwert (mg%) den Gehalt an diffusiblem Kalzium im Serum (mg%) abzulesen. Dieses Nomogramm wurde durch Einsetzen empirischer Werte in die nach dem Massenwirkungsgesetz formulierte Gleichung

$$\frac{[\text{Diffusibles Kalzium}] \times [\text{Protein}]}{[\text{Nicht diffusibles Kalzium}]} = k$$

berechnet [161]. Die Werte des diffusiblen Serumkalziums von Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus sollen über 6,6 mg% (-----) liegen.

Anteil ab, bei Azidose steigt er an. Es gibt noch kein Nomogramm, das den Anteil des ionisierten Kalziums unter Berücksichtigung des Gesamt-Kalziums, der Albumine, der Globuline und des pH-Wertes ablesen läßt. Ein solches Nomogramm wurde schon als „algebraischer Alptraum“ bezeichnet.

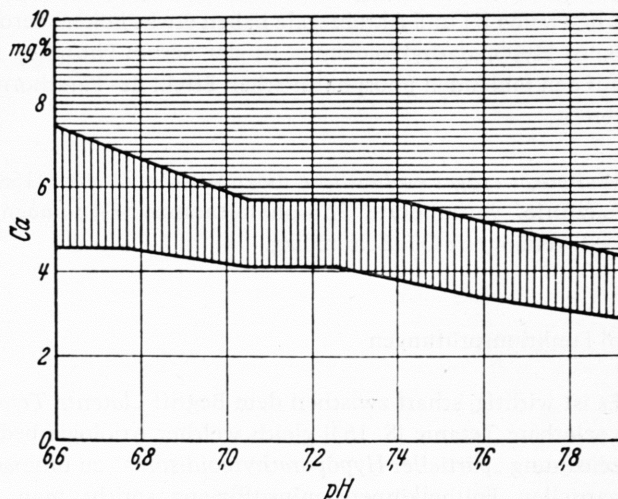


Abb. 31 b: Einfluß des Blut-pH auf das dissoziierte Kalzium im Serum, aus HARNAPP (163).

Die Abbildung zeigt oben den proteingebundenen Anteil, in der Mitte den komplex gebundenen Anteil und unten den dissoziierten Anteil des Serumkalziums bei Änderung des Blut-pH-Wertes.

#### Klinische Konsequenzen dieser Erwägungen:

Bei *Hypoproteinämie* braucht eine Verminderung des Gesamt-Serum-Kalziums noch nicht zu tetanischen Erscheinungen führen (Tab. 21), da ja der ionisierte Anteil des Serum-Kalziums nicht unbedingt verändert ist.

Bei *renal*er Azotämie tritt trotz Hypokalzämie in der Regel keine Tetanie auf, weil infolge der Azidose die ionisierte Fraktion prozentual vergrößert ist (148, 163, 341).

Umgekehrt ist verständlich, daß eine *Alkalose* (z. B. bei Hyperventilation) zu einer Verminderung des ionisierten Anteils des Gesamt-Kalziums führt und das Auftreten einer Tetanie begünstigt (Hyperventilationstetanie, S. 157). Deshalb benützt man auch die Hyperventilation als Provokationsmethode bei Verdacht auf eine Tetanie (S. 153).



Der *Normalbereich des Serum-Phosphors* liegt zwischen 2,5 und 4,0 mg%; er wird weit weniger konstant gehalten als der Kalziumgehalt und sinkt z. B. bei phosphorarmer Diät ab. Da der Phosphorspiegel einen Tagesrhythmus (7) aufweist, müssen die Proben immer zur gleichen Tageszeit (morgens, nüchtern) abgenommen werden (S. 191). Kinder, postklimakterische Frauen (7) und Akromegale haben etwas höhere Serum-Phosphorwerte. Beim Hypoparathyreoidismus ist der Serum-Phosphor meist erhöht, was auf den fehlenden phosphaturischen Effekt des Parathormons zurückzuführen ist.

*Weitere, weniger einheitliche diagnostische Zeichen* (153, 249) sind: Hypokalziurie, verminderte Phosphatclearance, Hypomagnesiämie, Alkalose (48), verlängerte QT-Zeit im Ekg.

### β) Funktionsprüfungen

Es ist wichtig, scharf zwischen dem Begriff „*latente Tetanie*“, welcher provozierbare Tetanie (S. 153) gleich welcher Ätiologie bedeutet, und der Bezeichnung „*partieller Hypoparathyreoidismus*“ zu unterscheiden. Von einer partiellen Epithelkörpercheninsuffizienz spricht man, wenn das Parathormon nicht vollständig fehlt, aber die Epithelkörperchen Belastungssituationen nicht gewachsen sind. In entsprechenden Fällen kann bei normalen Ausgangswerten des Serumkalziums und Serumphosphors durch *Infusion von Äthylendiamintetraacetat (EDTA)* die relative Epithelkörpercheninsuffizienz nachgewiesen werden. Die Patienten erhalten 70 mg Natrium-EDTA pro kg Körpergewicht in 5%iger Glucose innerhalb von 2 Stunden infundiert. Der Kalziumspiegel sinkt ab und ist 12 und 24 Stunden nach dieser Belastung noch nicht wieder zur Norm zurückgekehrt, wenn ein partieller Hypoparathyreoidismus vorliegt (5 a, 153, 186, 193, 257). Auch durch Natriumphytat läßt sich eine partielle oder relative Epithelkörpercheninsuffizienz ermitteln (159). Diese Tests haben vor allem wissenschaftliche, aber kaum praktische Bedeutung, da bei einer relativen, normokalzämischen Epithelkörpercheninsuffizienz keine Behandlung notwendig ist.

### c) Differentialdiagnostische Probleme beim Hypoparathyreoidismus

Vier Probleme bereiten beim Hypoparathyreoidismus differentialdiagnostische Schwierigkeiten:

- die Abgrenzung der verschiedenen *Ursachen der Tetanie* (S. 156),
- die Abklärung von Fällen, bei denen es zu paroxysmalen neurologischen Reizerscheinungen (Krampfanfälle) kommt, *ohne* daß eine *Tetanie* auf den *Hypoparathyreoidismus* hinweist (S. 152),
- die Suche nach den *Ursachen der Hypokalzämie* und
- der *Pseudohypoparathyreoidismus*.

#### a) Differentialdiagnose der Hypokalzämie (Tab. 21)

Als klinisch wichtigste Ursache (219) haben wir den *Hypoparathyreoidismus* (S. 164) abzugrenzen (Hypokalzämie, Hyperphosphatämie, meist normale alkalische Serumphosphatase).

Tab. 21: *Ursachen der Hypokalzämie*

---

Häufig mit Tetanie	Hypoparathyreoidismus Vitamin-D-Mangel (Rekalzifizierung!) Malabsorptionssyndrom Akute Pankreatitis (Pankreasnekrose) Gravidität – Laktation Transfusionen Pseudohypoparathyreoidismus
Meist ohne Tetanie	Niereninsuffizienz mit Azidose Hypoproteinämie (Hypalbuminämie)

---

Laborfehler ausschließen!

---

Bei der *Rachitis* der Kinder bzw. der *Osteomalazie* der Erwachsenen findet man ebenfalls eine Hypokalzämie, jedoch einen eher erniedrigten bis normalen Serumphosphorspiegel und vor allem eine ausgesprochen erhöhte alkalische Phosphatase. Dabei kann es zu einem starken Kalziumabfall mit schwerer Tetanie besonders bei Kindern dann kommen, wenn Vitamin D verabreicht wird und dadurch massiv Kalzium aus dem Serum in den osteomalazischen Knochen einströmt (sog. *Rekalzifizierungstetanie*). Die Osteomalazie ist meist Folge eines *Vitamin-D-Mangels*, in erster Linie durch *Malabsorption* bedingt. Ein Vitamin-D-Mangel wird auch bei Gastarbeitern beobachtet, deren Defizit durch die bisherige massive Sonneneinstrahlung in ihren Heimatländern kaschiert war und deren Vitaminmangel (z. B. bei Sprue) jetzt in unserer sonnenarmen Region klinisch manifest wird.

*Weitere Ursachen der Hypokalzämie (Tab. 21):*

- *Akute Pankreasnekrose* (Ausfällung von Kalksalzen), *Gravidität* und *Laktation*, *massive Transfusionen* (Zitrat), *Pseudohypoparathyreoidismus* (s. u.).
- Die Ursache der Hypokalzämie bei *Niereninsuffizienz* ist noch nicht restlos geklärt (S. 213). Es kommt dabei jedoch wegen der gleichzeitigen Azidose meist nicht zu einer Tetanie (Györgyi-Formel, S. 156). Wird die Azidose aber durch eine Infusionsbehandlung ohne Ausgleich der Hypokalzämie korrigiert, dann treten tetanische Erscheinungen auf (Verminderung des ionisierten Kalziums).
- Durch eine *Hypalbuminämie* verursachte Hypokalzämie (S. 167).

*β) Pseudohypoparathyreoidismus*

Unter Pseudohypoparathyreoidismus versteht man nach ALBRIGHT (28) ein bereits im Kindesalter manifest werdendes Krankheitsbild. Dabei finden sich die Laboratoriumswerte des echten Hypoparathyreoidismus (Hypokalzämie und Hyperphosphatämie), die klinischen Zeichen des Tetaniesyndroms (S. 151) und die Befunde des chronischen Hypoparathyreoidismus (Stammganglienver kalkungen, Katarakt u. a., S. 161). Es werden dazu über das Krankheitsbild des chronischen Hypoparathyreoidismus hinausgehende Symptome, wie *Oligophrenie*, *Minderwuchs* mit gedrungenem Körperbau, rundlichem Gesicht und mit z. T. isolierten Brachymetakarprien (Kurzfingerigkeit) bzw. Brachymetatarsien und selten subkutane Weichteilverkalkungen beobachtet. Es handelt sich um eine seltene, X-chromosomal gebunden, rezessiv erbliche Erkrankung (20, 28, 130, 301). Sie ist pathophysiologisch insofern interessant, als hier kein eigentlicher Hypoparathyreoidismus, sondern eine *Parathormonresistenz* der Zelle vorliegt.

*Diagnose mit Hilfe des Ellsworth-Howard-Testes:* 200 E Parathormon werden i.v. verabreicht und von 3 Stunden vor bis 5 Stunden nach der Injektion stündlich die Phosphat-Ausscheidung (Phosphat-Clearance bezogen auf Kreatinin-Clearance) bestimmt. Im Vergleich mit einem Leerversuch am Vortage steigt beim Normalen und beim Pseudo-Pseudohypoparathyreoidismus (s. u.) die Urinphosphor-Ausscheidung um das 2- bis 4fache, beim echten Hypoparathyreoidismus um das 5- bis 10fache, beim Pseudohypoparathyreoidismus jedoch um weniger als das 2fache an (38, 40, 81, 122). Man muß beim Ellsworth-Howard-Test allerdings darauf achten, daß man ein wirksames Präparat (Fa. Lilly) verwendet (353). Die Ursache der Erkrankung liegt möglicherweise in der fehlenden Aktivierung der Adenylzyklase durch das Parathormon (40). Die Hypothese, daß der Pseudohypoparathyreoidismus durch eine Kalzitinin-Überproduktion bedingt sei, ist heute widerlegt (8, 30, 321, 326, 356). Vitamin D und Dihydrotachysterin (AT 10®)

vermögen bei diesen Patienten im Gegensatz zum Parathormon den Serumkalziumspiegel zu normalisieren. Die Einstellung erfolgt genau wie beim echten Hypoparathyreoidismus (S. 172).

Finden sich die physischen Merkmale des Pseudohypoparathyreoidismus, also Minderwuchs, Kurzfingerigkeit, Oligophrenie u. a. ohne Hypokalzämie und ohne Hyperphosphatämie, also ohne Parathormonresistenz (s. o.), so spricht man von *Pseudo-Pseudohypoparathyreoidismus* (20). Übergänge zwischen beiden Krankheitsbildern scheinen vorzukommen; man vermutet, daß bei Pseudohypoparathyreoidismus und Pseudo-Pseudohypoparathyreoidismus die gleiche genetische Störung mit verschiedener Penetranz vorliegt. Eine Parathormonresistenz wurde auch bei dem sog. *Gardner-Syndrom* diskutiert (40), einer Erkrankung mit Dickdarmpolypen, Zahnhypoplasien, multiplen Osteomen, Fibromen und zystischen Hautläsionen.

#### d) Therapie des Hypoparathyreoidismus

##### a) Behandlung des akuten hypokalzämischen tetanischen Anfalles

Der tetanische Anfall kann einerseits Ausdruck eines *akuten Hypoparathyreoidismus* z. B. nach Strumaresektion und nach Entfernung eines Epithelkörperchenadenoms (S. 160), oder andererseits eine *rezidivierende Manifestation* eines *chronischen Hypoparathyreoidismus* sein. Man kommt in diesen Fällen um die langsame *intravenöse* Injektion z. B. von 10–20 ml 10%iger Kalziumglukonatlösung meist nicht herum. Die Kalziuminjektionen müssen u. U. wiederholt werden, gelegentlich ist auch die Dauerinfusion von Kalziumglukonat, z. B. 100 bis 200 ml 2%ige Lösung pro Stunde, erforderlich (10 Ampullen 10% Kalziumglukonat à 10 ml, z. B. Calcium-Sandoz®, mit 0,9%iger NaCl-Lösung auf 500 ml gebracht, ergeben eine 2%ige Infusionslösung mit insgesamt 900 mg Kalziumionen). Beim akuten parathyreopriven Hypoparathyreoidismus nach Strumaresektion oder nach Parathyreoidektomie (S. 207) wird man mit der parenteralen Kalziumzufuhr *sparsam* umgehen, um den *hypokalzämischen Reiz* für eine *Stimulierung* des *restlichen Parathyreoidgewebes* nicht völlig zu nehmen. Hier sollte also in den ersten Wochen nur so viel Kalzium gegeben werden, daß *gerade noch keine Tetanie* aufkommt. Eine medikamentöse Normalisierung des Serumkalziums ist in diesen Fällen nicht indiziert, weil ja dadurch der *adäquate Reiz* für die *restlichen Epithelkörperchen* zur Wiederaufnahme ihrer Tätigkeit entfällt. — Prinzipiell hat eine Kalziuminjektion *langsam* und im Liegen (Kollapsgefahr) zu erfolgen, insbesondere wenn die Gefahr einer *Digitalispotenzierung* besteht.

Therapie des *normokalzämischen tetanischen Anfalls* S. 158.



### β) Dauerbehandlung des chronischen Hypoparathyreoidismus

Es ist in der Praxis *außerordentlich wichtig*, vor Einleitung einer Dauerbehandlung mit Dihydrotachysterin oder Vitamin D in einem Fall von rezidivierenden tetanischen Anfällen zuerst zu prüfen, ob wirklich eine *hypokalzämische* Tetanie bei Hypoparathyreoidismus vorliegt. Vor der nicht indizierten Dihydrotachysterin- (AT 10®) oder Vitamin-D-Behandlung einer normokalzämischen Tetanie kann nicht dringend genug gewarnt werden, da sonst das außerordentlich gefährliche Hyperkalzämiesyndrom der AT 10®- oder Vitamin-D-Intoxikation (S. 196) droht (124).

Ist die Hypokalzämie gesichert, so sollte zuerst versucht werden, durch *orale Gaben von Kalzium*, täglich 2–4 g (Kalziumbrausetabletten), Symptomenfreiheit zu erzielen. Gelingt das nicht, so kann man zusätzlich den Phosphatbinder *Aluminiumhydroxyd* (z. B. Aludrox®, 10–15 Tabletten täglich) zu den Hauptmahlzeiten geben. Durch Verminderung der Phosphatabsorption wird der Serumphosphorspiegel gesenkt und damit gleichzeitig das Serumkalzium angehoben. Wenn nach einigen Wochen einer solchen Therapie immer noch keine Beschwerdefreiheit erzielt ist, wird eine individuell ausgetestete Behandlung mit *anfangs höheren Dosen* von Dihydrotachysterin (AT 10®) oder Vitamin D (z. B. Vigantol® oder ViDe 3®) erforderlich: z. B. anfangs Dihydrotachysterin täglich 1–2 mg oder die doppelte Menge in mg von Vitamin D<sub>3</sub>: Kontrolle des Serumkalziumspiegels zu Beginn der Einstellung alle 8 Tage, nach Normalisierung etwa in 4–6wöchigen Abständen. Der Behauptung, Dihydrotachysterin sei besser steuerbar als Vitamin D, ist neuerdings entgegengetreten worden. Die richtige Einstellung eines Hypoparathyreoidismus ist häufig schwieriger als die eines Diabetes mellitus (18, 153). Der Serumkalziumspiegel soll normalisiert, aber auf keinen Fall über die Norm gesteigert werden (Nierenschädigung, extraskelétäre Verkalkungen!): *Dosisreduktion* von Vitamin D oder Dihydrotachysterin! Über Jahre hinweg sind laufende *Kontrollen des Serumkalziums* erforderlich, und zwar in kürzeren Intervallen, weil ohne ersichtliche Ursachen der Serumkalziumspiegel plötzlich ansteigen kann, ohne daß dabei das subjektive Befinden des Patienten in jedem Fall beeinträchtigt ist. Die Sulkowitsch'sche Probe ist in diesem Zusammenhang als unzureichend abzulehnen.

Im allgemeinen braucht die *Hypomagnesiämie* bei Hypoparathyreoidismus nicht gesondert behandelt zu werden. Führt die adäquate Therapie des Hypoparathyreoidismus allerdings zur Normokalzämie ohne daß die Tetanie verschwindet, z. B. nach Entfernen eines Epithelkörperchenadenoms bei Patienten mit ausgeprägter Skelettbeteiligung (194, 334), so muß die

Hypomagnesiämie durch zusätzliche orale oder intravenöse Magnesiumzufuhr korrigiert werden (125, 162, 338). Diese Fälle und Patienten mit primärer Hypomagnesiämie (125) sollten allerdings in Spezialabteilungen behandelt werden.

## C. Hyperparathyreoidismus

### 1. Pathophysiologie der Parathormon-Überproduktion

Eine Steigerung der Parathormoninkretion aus den Epithelkörperchen ist zu erwarten, wenn es bei einem Patienten zu einer Verminderung der Konzentration an Kalziumionen im Blut kommt. Besteht diese *regulative* oder *kompensatorische Mehrsekretion* von Parathormon über längere Zeit, so entwickelt sich ein *sekundärer Hyperparathyreoidismus* (S. 213).

Beim *primären Hyperparathyreoidismus* dagegen handelt es sich um eine *autonome*, d. h. vom Gehalt an Kalziumionen nicht mehr regulierte Parathormonproduktion. Das Krankheitsbild wird durch einzelne oder multiple Adenome der Epithelkörperchen, durch eine primäre Epithelkörperchenhyperplasie oder auch durch Malignome, die Parathormon produzieren, hervorgerufen (Tab. 24 und 26). Man hat heute Zweifel, ob das Auftreten eines primären Hyperparathyreoidismus immer spontan erfolgt: bei Fällen von *sekundärem* Hyperparathyreoidismus konnte man nämlich die Entwicklung einer autonomen Parathormonsekretion und die Entstehung von Epithelkörperchenadenomen aus einem kompensatorischen sekundären Hyperparathyreoidismus beobachten. Diese Form der *autonomen* Überfunktion nennt man *tertiären Hyperparathyreoidismus*, da er zeitlich auf den sog. sekundären folgt. So liegt es natürlich nahe zu fragen, ob nicht eine Reihe der Fälle von spontanem primärem Hyperparathyreoidismus ebenfalls die Folge von langdauernden, rezidivierenden Phasen einer Kalziummangel tendenz sind. Für diese Hypothese spricht, daß sich „hyperplasiogene“ Epithelkörperchenadenome *experimentell* durch rezidivierende Kalziummangelphasen hervorrufen lassen (5, 31, 120, 286).

Für das therapeutische Vorgehen ist es von erheblicher *praktischer* Bedeutung abzuklären, ob ein *Hyperparathyreoidismus regulativ oder autonom* ist.

Die pathologisch gesteigerte Parathormonsekretion beim *primären* Hyperparathyreoidismus führt durch osteoklastären und osteozytären Knochenabbau, durch verstärkte Kalziumabsorption aus dem Dünndarm und durch vermehrte Kalziumrückresorption im proximalen Nierentubulus zu einer *Hyperkalzämie* und als Folge davon auch zu einer *Hyperkalziurie*. Die Phosphatrückresorption wird im proximalen Tubulus dagegen gehemmt, daraus resultieren eine *Hyperphosphaturie* und eine *Hypophosphatämie* (Abb. 32, Tab. 23 b).

Beim *sekundären* Hyperparathyreoidismus dagegen kommt es nie zu einer Hyperkalzämie (S. 214).

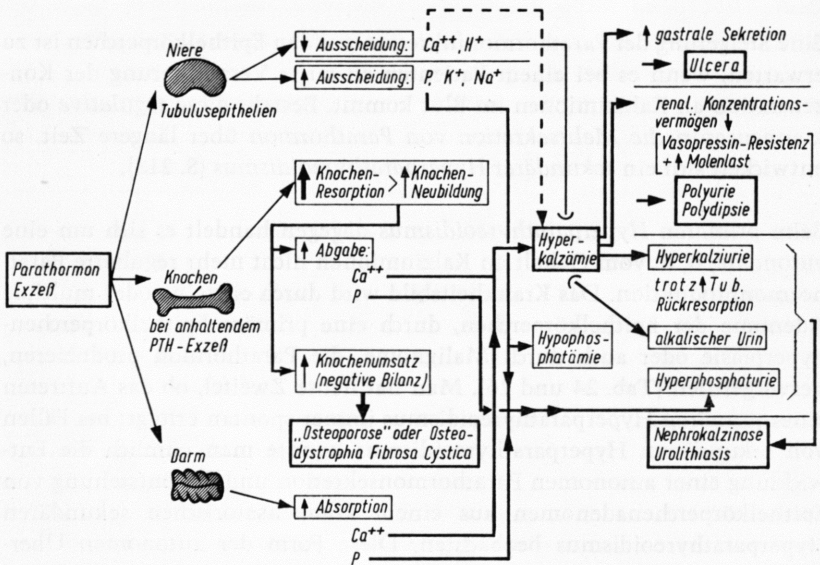


Abb. 32: Pathophysiologie des autonomen Parathormonexzesses und der Hyperkalzämie. Erklärung s. Text.

## 2. Primärer Hyperparathyreoidismus

### a) Klinik

Der Hyperparathyreoidismus manifestiert sich vor allem mit *renalen*, *gastrointestinalen*, *ossären* und *neurologisch-psychiatrischen* Symptomen

(Tab. 22). Diese sind keineswegs obligat bei jedem Patienten zu finden, sondern können in beliebiger Kombination auftreten. Das bunte klinische Bild erschwert die Diagnose. So werden häufig, insbesondere bei älteren Patienten, die Beschwerden als „arteriosklerotisch“ oder „rheumatisch“ angesehen [334].

Tab. 22: Häufigkeit der wichtigsten Symptome beim primären Hyperparathyreoidismus

Renale Symptome	60%/o
Gastrointestinale Symptome	10%/o
Ossäre Symptome	10–20%/o
Psychische Veränderungen (bei Hyperkalzämie)	50%/o ?
Unerwartete Hyperkalzämie als erster Hinweis	3–17%/o

Nach der Häufigkeit sind die Beschwerden und Befunde von seiten der Niere an erster Stelle zu nennen (Tab. 22). – Zahlen über die Häufigkeit der einzelnen Symptome des primären Hyperparathyreoidismus sind in ihrer „Tendenz“ sicher richtig, sie zeigen jedoch je nach Autor und je nach Anzahl der publizierten Fälle beträchtliche Unterschiede: In Kliniken, die urologisch oder nephrologisch ausgerichtet sind, wird natürlich häufiger eine Nephrolithiasis gefunden als in gastroenterologisch orientierten Abteilungen. Diese diagnostizieren ihrerseits sicher häufiger ein *Ulcus duodeni* bei primärem Hyperparathyreoidismus als Spitäler mit einem gemischten Krankengut.

Praktisch ist es trotzdem wichtig, die ungefähre *Häufigkeit*, mit der die Symptome des Hyperparathyreoidismus auftreten, zu kennen (Tab. 22) und umgekehrt vor allem zu wissen, wie oft ein bestimmtes Symptom (z. B. *Ulcus duodeni*) sich auf einen Hyperparathyreoidismus zurückführen läßt. Daraus ist dann zu folgern, daß bestimmte Krankheitsbilder (*Urolithiasis*) *grundsätzlich* Anlaß zu einer gezielten, intensiven Suche nach einem primären Hyperparathyreoidismus sein müssen. Für die Praxis ist es ferner von großer Bedeutung, daß ein nicht unbeträchtlicher Teil der Fälle diagnostiziert werden kann, bevor es zu schwerwiegenden Krankheitserscheinungen kommt, wenn man die Bestimmung des Serumkalziumspiegels auch ohne den klinischen Verdacht auf einen Hyperparathyreoidismus bei seinen Patienten routinemäßig durchführt (Tab. 22). Hier wäre im Sinne der *Frühdiagnose* sicher viel zu erreichen, wenn die Serumkalziumbestimmung in das *klinisch-chemische „Screeningprogramm“* mit hineingenommen würde [158, 334].



Die *Häufigkeit* des primären Hyperparathyreoidismus beträgt in der Gesamtbevölkerung etwa 1 : 100 000, bei hospitalisierten Patienten bereits etwa 1 : 1000 und bei Patienten mit kalziumhaltigen Nierensteinen sogar etwa 1 : 10 [5, 351]. Das *familiäre* Auftreten eines Hyperparathyreoidismus [77, 180] wurde sowohl für die primäre Epithelkörperchenhyperplasie als auch für die Epithelkörperchenadenome im Rahmen der multiplen endokrinen Adenomatose, d. h. des Wermer-Syndroms (III, S. 79), beobachtet.

#### a) Niere

Abbildung 32 zeigt, daß der Parathormonexzeß zu einer *Erhöhung der Phosphatausscheidung* in den Urin führt. Obwohl Parathormon an sich die Kalziumrückresorption durch die Tubulusepithelien fördert [242], wird dieser Mechanismus durch das gesteigerte Kalziumangebot an die Niere als Folge der Hyperkalzämie überspielt; das Ergebnis ist die *Hyperkalziurie*. Daneben ist die Ausscheidung von Wasserstoffionen durch Parathormon vermindert. Alle drei Komponenten, Hyperkalziurie, Hyperphosphaturie und *alkalischer Urin*, begünstigen die Ausfällung von Kalziumsalzen in der Niere, insbesondere im Interstitium des Nierenpapillenbereiches (*Nephrokalzinose*) und in den ableitenden Harnwegen (*Urolithiasis*). — Gelegentlich wird auch eine vermehrte Kaliumausscheidung im Urin und eine *Hypokalikämie* beobachtet, so daß das klinische Bild einer kalipenischen Nephropathie auftreten kann. Im Einzelfall kann meist nicht entschieden werden, ob eine echte kalipenische Nephropathie vorliegt, oder ob die Tubuluschädigung, die der kalipenischen Nephropathie zum Verwechseln ähnlich sieht, hyperkalzämisch bedingt ist.

*Nierensteine* werden also etwa bei 60% aller Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus gefunden [141, 215, 220, 267, 351]. Umgekehrt kann man bei etwa 5% der Träger von kalziumhaltigen Nierensteinen einen primären Hyperparathyreoidismus erwarten [141], nach YENDT [351] bei gezielter Untersuchung dieser Patienten sogar in 11%.

Die Patienten mit Urolithiasis bei Hyperparathyreoidismus geben Beschwerden wie *Nierenkoliken*, *Hämaturie* und den Abgang von Nierengriß an. Sie weisen ferner eine Neigung zu *Harnwegsinfekten* (Proteus!) auf, welche die Entstehung der Nierensteine wieder begünstigen. Es handelt sich um Kalziumphosphat- oder Kalziumoxalatsteine, die im Röntgenbild als *schattengegebende Konkreme* imponieren. Bei rezidivierender Urolithiasis drohen *Hydronephrose* und *Niereninsuffizienz*.

Noch bedrohlicher als die Urolithiasis ist für den Patienten die Ablagerung von Kalziumsalzen im Interstitium der Niere, die zum Bild der *Nephrokalzinose* führt. Die Nephrokalzinose ist allerdings viel seltener (5–10%) als die Nephrolithiasis (177, 206). Die Nephrokalzinose kann röntgenologisch u. U. an der feinen, streifigen, kalkdichten Zeichnung, insbesondere der Pyramiden erkannt werden, vor allem auch bei tomographischer Untersuchung (170). Gerade die Nephrokalzinose ist für die Prognose dieses Krankheitsbildes entscheidend. Sie und die Pyelonephritis bei Nephrolithiasis können zu *Niereninsuffizienz* und *renaler Hypertonie* führen. Diese Komplikationen bestimmen häufig auch nach erfolgreicher Operation eines Epithelkörperchenadenoms das Schicksal des Patienten (245). Im Stadium der Nephrokalzinose ist die *Prognose* für den Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus ernst.

Um so wichtiger ist also die *Frühdiagnose* des primären Hyperparathyreoidismus (s. o.). Praktisch ist hier auch die Beachtung der Klagen eines Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus über Durst und vermehrtes Wasserlassen (*Polydipsie* und *Polyurie*) von Bedeutung. Man findet bei jeder ausgesprochenen Hyperkalzämie ein herabgesetztes renales Konzentrationsvermögen bei Resistenz gegen Vasopressin (43, 139); die Polyurie ist also nicht nur Folge der durch die Hyperkalzämie erhöhten Molenlast (Abb. 32). Einer unserer Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus wurde für einen Alkoholiker gehalten, bis leider zu spät erkannt wurde, daß ein primärer Hyperparathyreoidismus mit Nephrokalzinose vorlag.

#### β) Magen — Darm (inkl. Pankreas)

Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus klagen als Folge der Hyperkalzämie über *Anorexie*, *Übelkeit*, *Erbrechen* und *Obstipation*. Die schwer beeinflussbare Obstipation ist Ausdruck der herabgesetzten Erregbarkeit der glatten Muskulatur infolge der Hyperkalzämie (S. 182). Eine *Hyperkalzämie* (Abb. 32) führt zu einer *Steigerung der Magensäuresekretion* um das Vierfache und der Pepsinsekretion um das Dreifache der Basissekretion (45, 46). Entsprechend soll auch die Häufigkeit von Gastritis und peptischen Magen- und Duodenalulcera bis zu 25% und mehr betragen (269, 334). Große Serien (144) ergaben jedoch eine Koinzidenz von primärem Hyperparathyreoidismus und peptischen Ulcera von nur 10%. Umgekehrt war auch nur bei 1,3% aller Ulcuspatienten ein primärer Hyperparathyreoidismus zu finden (18). Bei der Hälfte seiner Patienten

mit Epithelkörperchenadenom konnte GOEBELL (145) eine Verminderung der exkretorischen Pankreasfunktion nachweisen, ohne daß klinische Symptome vorhanden gewesen wären. Das Spektrum der *Pankreasbeteiligung* reicht von diesem symptomlosen Zustand über die akute und chronische Pankreatitis bis zur Pankreasnekrose, die besonders beim akuten primären Hyperparathyreoidismus mit Kalziumintoxikation vorkommt (133). Die Häufigkeit einer Begleit-Pankreatitis beim primären Hyperparathyreoidismus beträgt ungefähr 6% (90, 334). Als Ursachen werden diskutiert: die Bildung von Kalksteinen in den Pankreasgängen, die Aktivierung von Trypsinogen zu Trypsin durch die Hyperkalzämie und eine direkte Wirkung des Parathormons auf die Pankreaszellen.

### γ) Skelet

Die vom Skelet ausgehenden Beschwerden der Patienten sind oft recht vage und werden häufig als „rheumatisch“ geschildert. Dies gibt dann zu der *Fehldiagnose* „Rheumatismus“ Anlaß, wie wir es schon mehrfach beobachtet haben. Kalziumphosphatablagerungen in den Gelenken (Chondrokalzinosis) werden der anfallsartigen Schmerzen wegen als „*Pseudogicht*“ beschrieben. Gelegentlich geben sie einen ersten Hinweis auf einen primären Hyperparathyreoidismus (342).

Parathormon setzt aus dem Skelet durch osteoklastären Knochenabbau und durch periosteozytäre Osteolyse Kalzium frei (Abb. 32). *Mikroskopisch* ist deshalb praktisch in jedem Fall von primärem Hyperparathyreoidismus eine Skeletbeteiligung nachzuweisen. Voraussetzung ist allerdings, daß ein in der Knochenhistologie erfahrener Untersucher Entnahme, Verarbeitung und histologische Auswertung der unentkalkten Knochenproben vornimmt (S. 239). Er findet dann im Vergleich zu den histologischen Meßwerten seines Normalkollektivs einen *erhöhten Knochenumsatz*, wobei der Knochenabbau in der Regel den reaktiv gesteigerten Anbau übertrifft. Daraus resultiert eine *negative Skeletbilanz*, die zur Skeletrarifizierung führt („radiologische Osteoporose“). Bei besonders hohem Knochenumsatz wird der neugebildete Knochen nicht lamellär, sondern als Faserknochen angelegt (23). — Auf der *Knochenanbauseite* kann die Mineralisation des Osteoids der überstürzten Matrixbildung (erhöhte alkalische Serumphosphatase) „nachhinken“, so daß auch verbreiterte Osteoidsäume gemessen werden. Dieses histologische Bild erinnert dann zwar an eine *Osteomalazie*, es liegt jedoch kein Mineralisationsblock vor (S. 209). Auf der *Knochenabbauseite* sind die

Osteoklasten häufig nicht der Knochenoberfläche angelagert, sondern „bohren“ sich in die Skeletsubstanz hinein (sog. Tunnelierung). Die typischen



Abb. 33: Zystische Auftreibungen der Metacarpalia bei primärem Hyperparathyreoidismus mit Osteodystrophia fibrosa cystica generalisata. Subperiostale Usuren und „Spongiosierung“ der Corticalis (O. E.).



Veränderungen des *Knochenmarkes* hat v. RECKLINGHAUSEN schon als „Fibrosierung“ charakterisiert.

Nach unserer Erfahrung kann auch der Histologe häufig dann keine sichere Diagnose (S. 240) stellen, wenn es dem Kliniker trotz einwandfreier Durchführung der diagnostischen Methoden (S. 183) nicht möglich war.

Vom Röntgenologen muß vor allem auf die *diskreten* Skeletveränderungen geachtet werden (S. 231): Am besten läßt sich die Knochenresorption an den *subperiostalen Usuren* der Fingerphalangen (Abb. 33) erkennen. Der *Schwund der Lamina dura* der Zahnalveolen wurde lange Zeit überbewertet. Er wurde auch beim Cushing-Syndrom, der Osteomalazie, beim M. Paget und beim Plasmozytom beobachtet (68, 112). Die negative Skeletbilanz führt zu einem Verlust an Knochenmasse, der jedoch röntgenologisch als „*Osteoporose*“ erst dann zu erkennen ist, wenn mehr als 30–40% der Knochensubstanz geschwunden sind (Tab. 30, Abb. 38). Die empfindlicheren densitometrischen Verfahren (136, 170) sollten deshalb soweit entwickelt werden, daß sie auch im Routinebetrieb zur Frühdiagnose herangezogen werden können (S. 235), ferner zur Unterscheidung, ob lediglich eine physiologische Altersatrophie oder eine darüber hinausgehende pathologische „*Osteoporose*“ bei primärem Hyperparathyreoidismus vorliegt (S. 222).

Im Gegensatz zu den histologischen Befunden sind röntgenologische Veränderungen auch nach unserer Erfahrung heute *nur noch in etwa 10–20%* der Fälle von primärem Hyperparathyreoidismus nachweisbar (334), weil die richtige Diagnose meist auf Grund der renalen Veränderungen schon gestellt wird, bevor es zu den „*klassischen*“ *Knochenzysten, braunen Tumoren und pathologischen Frakturen* kommt.

Zysten sind Hohlräume, die ein fibröses Gewebe enthalten, während braune Tumoren Höhlen sind, welche reichlich von Knochenmarkszellen, Osteoblasten und Osteoklasten durchsetzt sind. Röntgenologisch sind Zysten und braune Tumoren nicht zu unterscheiden. Sie können exophytisch wachsen und Anlaß zu erheblichen Knochendeformierungen sein (Abb. 34). Nach Entfernung eines Epithelkörperchenadenoms bleiben die Zysten unverändert bestehen oder verkleinern sich, während braune Tumoren sich narbig zurückbilden können.

Die klassische *Osteodystrophia fibrosa cystica generalisata* (v. RECKLINGHAUSEN), welche den ersten Beschreibungen des primären Hyperparathyreoidismus zugrunde lag, wird also heute in der Mehrzahl der Fälle vermißt.

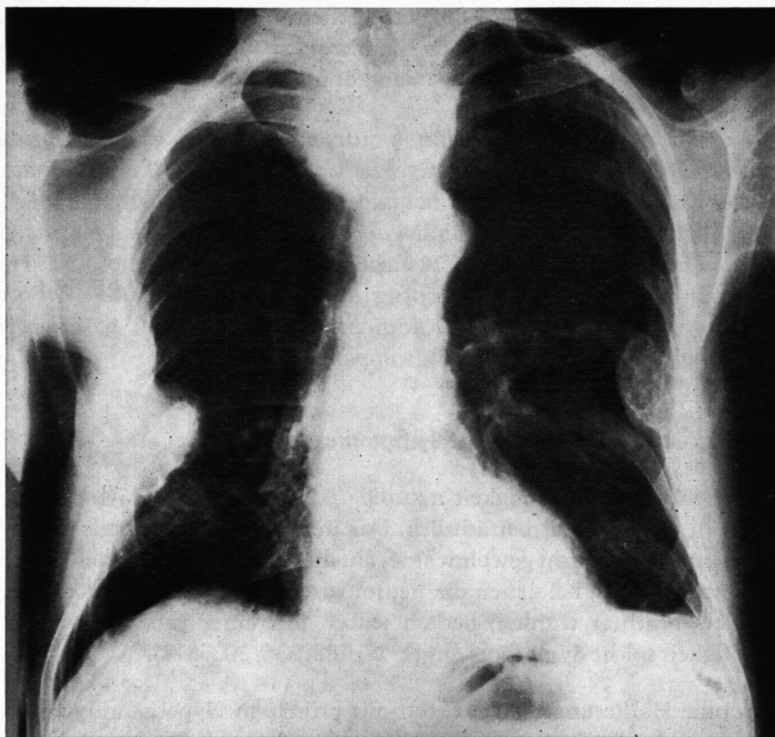


Abb. 34: Exophytische braune Tumoren an den Rippen bei primärem Hyperparathyreoidismus.

Bei dem Patienten O. E. wurde 1951 eine „Epulis“ entfernt, 1963 fand man neben einer begleitenden lymphatischen Leukämie einen primären Hyperparathyreoidismus mit Urolithiasis und Hydronephrose. Gleichzeitig hatte ein großer zystischer Tumor im Bereich des linken Jochbeines den Bulbus verschoben und zu Doppelbildern geführt. Leider konnte der Patient wegen einer Operationsverweigerung (mangelnde Krankheitseinsicht, Psychosyndrom) erst Ende 1964 anlässlich einer hyperkalzämischen Krise operiert werden. Es wurden zwei 40 bzw. 50 g schwere Epithelkörperchenadenome entfernt, von denen eines retrosternal lag und im Röntgenbild sichtbar ist. Bedauerlicherweise verstarb der Patient einige Tage nach dem Eingriff an einer komplizierenden subakuten Leberdystrophie.

Als *Standardaufnahmen* (Tab. 23 a) lassen wir anfertigen: Schädelaufnahmen, LWS seitlich, Beckenübersicht mit Oberschenkel und beide Hände a. p.

[Materialprüfungsfilme!]. Die technischen Daten dieser Röntgenbilder sollten genau registriert werden, damit bei späteren Kontrollen vergleichbare Aufnahmen angefertigt werden können (S. 233 ff.).

*Positive röntgenologische Befunde stützen die Diagnose eines primären Hyperparathyreoidismus, negative Befunde schließen ihn nicht aus. Im Basler Krankengut fanden sich bei ungefähr 10% der Fälle röntgenologische Veränderungen. Bei guter Frühdiagnostik (S. 175) trägt also die röntgenologische Untersuchung des Skelets nicht wesentlich zur Diagnose bei. Für die differentialdiagnostische Abklärung der Hyperkalzämie (S. 194) ist sie jedoch zum Ausschluß von Knochenmetastasen unbedingt erforderlich (eventuell Metastasensuche mit Isotopen).*

#### δ) Psychiatrisch-neurologische Symptome

Angaben über die Häufigkeit *neurologisch-psychiatrischer Symptome* variieren in der Literatur beträchtlich. Das liegt sicher größtenteils daran, daß viele Internisten nicht gewohnt sind, auf diese Symptome speziell zu achten. Untersuchungen, bei denen die neurologisch-psychiatrischen Störungen besonders beachtet wurden, decken jedoch mit einer ganz überraschenden Häufigkeit solche Symptome auf (2, 17, 188, 236, 303, 312).

Etwa die Hälfte unserer Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus zeigten präoperativ psychische Veränderungen, die in den Rahmen des unspezifischen, endokrinen Psychosyndroms von M. BLEULER fallen (2, 154). Hier überwiegen *Störungen des Antriebs* und *depressive Verstimmungen* sowie *mürrische Reizbarkeit*. Uns erstaunt immer wieder, wie sehr gewandelt uns Patienten nach Normalisierung der Hyperkalzämie entgegentreten. Akute *symptomatische* (delirante, verwirrte oder paranoid-halluzinatorische) *Psychosen* aus dem Formenkreis des akuten exogenen Reaktionstyps Bonhoeffer und *Bewußtseinstörungen* bis zum Koma sind dagegen seltener (154). Solche akuten Zustände sollen oberhalb eines Serumkalziums von 16 mg% auftreten. Diese Angabe stellt jedoch nur einen ganz groben Näherungswert dar. Ein Patient von uns zeigte bei einem Kalziumspiegel von 21 mg% nur minimale Stimmungsschwankungen, jedoch weder eine akute Psychose noch eine Bewußtseinstörung.

Die Hyperkalzämie führt im Gegensatz zur Hypokalzämie zu einer *reduzierten neuromuskulären Erregbarkeit*. Diese kann sich als *Adynamie* manifestieren und in der hyperkalzämischen Krise sogar das Bild einer

Tetraplegie hervorrufen. Zeichen der Hypotonie der Muskulatur sind auch die Überstreckbarkeit der Gelenke, Akkommodationsstörungen, Schwerhörigkeit, Aphonie und die bereits beschriebene Obstipation. Das *Elektroenzephalogramm* zeigt bei Hyperkalzämie unspezifische diffuse Verlangsamungen, die z. B. von den Veränderungen bei thyreotoxischer Krise (I, S. 66) kaum zu unterscheiden sind, aber immerhin eine Mitbeteiligung des Gehirns anzeigen [236].

#### ε) Weitere Symptome

Immer wieder wird auf die *Verkürzung der QT-Dauer* im Elektrokardiogramm als Ausdruck der Hyperkalzämie hingewiesen. Man versuchte sogar schon, dieses Phänomen zur quantitativen Erfassung des Serumkalziums zu verwenden. Ekg-Veränderungen sind jedoch auch bei schwerer Hyperkalzämie *nicht obligat* und häufig wegen der meist vorliegenden Tachykardie schwer zu erkennen.

Ungeklärt sind die Zusammenhänge zwischen *Hypertonie* und primärem Hyperparathyreoidismus [118]. Einerseits wird eine direkte Wirkung des erhöhten Serumkalziums auf die glatte Muskulatur der Arterien und Arteriolen [154] diskutiert. Demnach wäre die Hypertonie eine Folge der Hyperkalzämie. — Andererseits soll es aber möglich sein, mit *Thiaziden* (S. 197) im Tierversuch die Epithelkörperchen zu stimulieren [263], so daß folgende Kausalkette konstruiert werden könnte: Hypertonie, Thiazidtherapie, Abfall des Serumkalziums vielleicht durch kompensatorische Kalzitinin- und Glukagonmehrsekretion?, sekundärer Hyperparathyreoidismus, autonomer Hyperparathyreoidismus. Nach dieser Spekulation wäre dann die Hypertonie letztlich Ursache und nicht Folge des Hyperparathyreoidismus [256].

#### b) Diagnostik des primären Hyperparathyreoidismus

Bis heute ist es nicht möglich, einen primären Hyperparathyreoidismus auf Grund eines einzigen Befundes mit Sicherheit nachzuweisen. Nur die *Trias: klinische Symptome, Laborbefunde und differentialdiagnostischer Ausschluß anderer Erkrankungen* ergeben ein Mosaik, das einen primären Hyperparathyreoidismus wenigstens mit großer Wahrscheinlichkeit diagnostizieren läßt.

Legen klinische Symptome, vor allem die Nephrolithiasis, den Verdacht auf einen primären Hyperparathyreoidismus nahe, dann muß zuerst festgestellt



werden, ob eine Erhöhung des Serumkalziumspiegels vorhanden ist. *Die Hyperkalzämie ist der praktisch wichtigste klinisch-chemische Befund beim primären Hyperparathyreoidismus.*

Alle Methoden der Kalziumbestimmung, die diagnostisch verwertbare Resultate liefern, sind aufwendig und störanfällig (7). Will man also nicht nur massive Hyperkalzämien, sondern vor allem die sog. *Grenzhyperkalzämien* mit nur geringgradig gegenüber dem Normalbereich erhöhtem Serumkalzium erfassen, dann sollte man mit einem zuverlässigen Laboratorium zusammenarbeiten. Dieses muß laufend *Qualitätskontrollen* vornehmen und nicht nur einen Normalwert, sondern einen selbst aufgestellten Normalbereich (95% Vertrauensgrenze:  $\bar{x} \pm 2s$ ) und die *Fehlerbreite* der verwendeten Methode angeben (S. 165). Ferner ist noch folgendes zu *beachten*:

- Serum nicht in Glasgefäßen und nicht mit Korkstopfen (137) verschicken, sondern in Plastikgefäßen, sonst wird durch das aus dem Glas freigesetzte Kalzium ein falscher, zu hoher Kalziumwert bestimmt.
- Blut für eine Kalziumbestimmung ohne Stauung (137) entnehmen (S. 165).

Ist unter Berücksichtigung des Eiweißgehaltes (Abb. 31a) einer Serumprobe (S. 166) eine *Hyperkalzämie* vorhanden, dann empfehlen wir, zuerst die übrigen Ursachen für eine Erhöhung des Serumkalziumspiegels auszuschließen (Tab. 24). Nach der Häufigkeit sind für die Praxis vor allem die ersten fünf der in Tabelle 24 genannten Ursachen der Hyperkalzämie am wichtigsten (S. 194).

Tab. 23 a: Reihenfolge der Untersuchungen beim primären Hyperparathyreoidismus

- 
1. Kalzium, anorganischer Phosphor, Alkalische Phosphatase im Serum
  2. Röntgen
 

Hände a. p.
LWS seitlich
Beckenübersicht mit Oberschenkel
Schädel seitlich
  3. Funktionstests: z. B. Suppressionstest
  4. Urin-Kalzium-Ausscheidung unter kontrollierten Diätbedingungen (150 mg Kalzium pro Tag)
  5. Knochenbiopsie
-

Diese *Diagnose des primären Hyperparathyreoidismus per exclusionem* ist aber nicht ausreichend, sie muß durch eine *positive* Diagnose ergänzt werden:

*Direkte Methoden:*

Große Hoffnung war auf die quantitative Erfassung des Parathormons im Serum (S. 144) gesetzt worden. Es ist z. Z. jedoch nicht sicher, ob die *radioimmunologische Bestimmung des Parathormons* eine entscheidende diagnostische Hilfe sein wird.

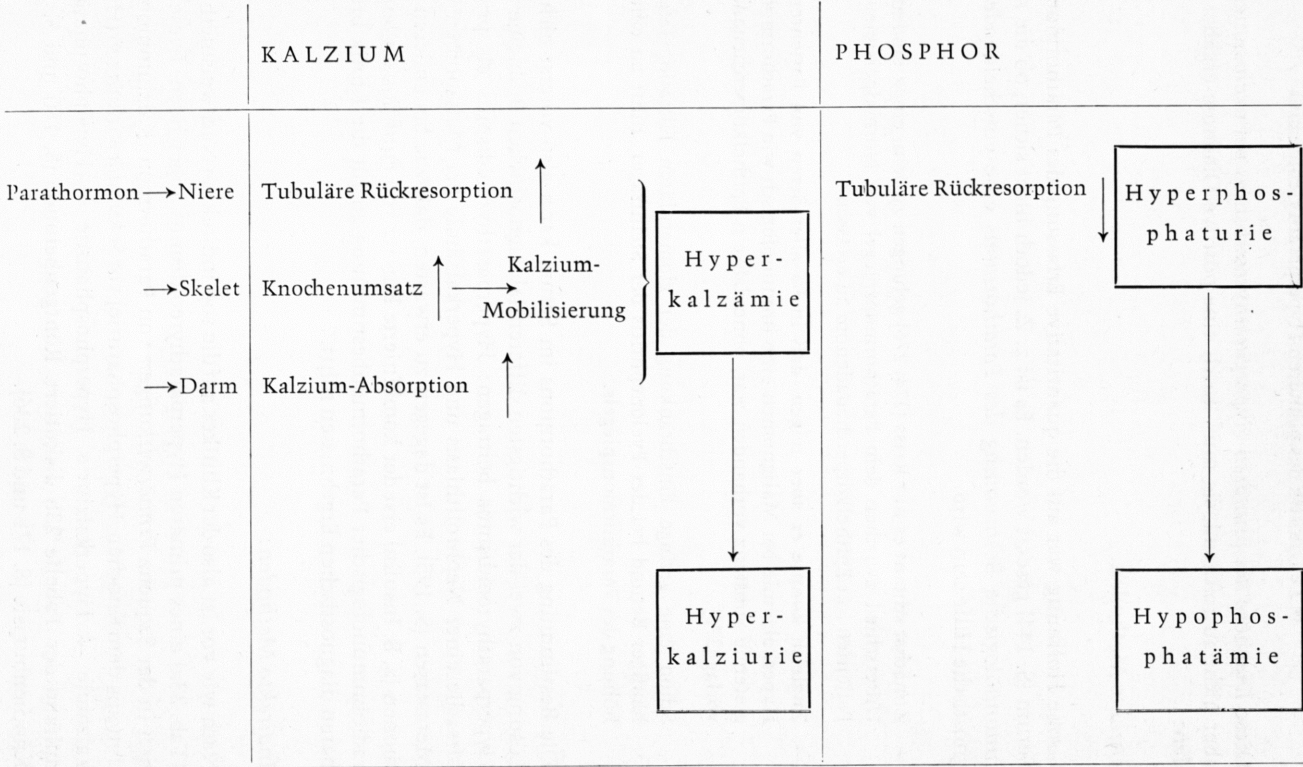
- Zunächst scheint es nur REISS (274, 276) gelungen zu sein, einen eindeutigen Unterschied zwischen dem Parathormonspiegel von Normalpersonen und Patienten mit Epithelkörperchenadenom zu erfassen.
- Zugleich konnte er aber zeigen, daß in  $\frac{2}{3}$  aller Seren von Patienten mit Hyperkalzämie bei Malignomen eine immunologisch wie Parathormon reagierende Substanz vorhanden war, ohne daß ein Epithelkörperchenadenom vorlag (276).
- Schon eine geringe Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate, ein häufiger Befund bei der Pyelonephritis der Steinträger, führt zu einer Erhöhung des Parathormonspiegels.

Die Bestimmung des Parathormons im Serum kann also vorerst nicht zur Lösung von zwei der wichtigsten differentialdiagnostischen Probleme beim Hyperparathyreoidismus beitragen: Hyperparathyreoidismus als primäre Ursache einer Nephrolithiasis und Hyperkalzämie bei Malignomen ohne Metastasen (S. 195). Es ist dagegen zu erwarten, daß wie bei anderen Hormonen (z. B. Insulin) erst der kombinierte Einsatz von *Funktionstesten* und radioimmunologischer Parathormonbestimmung zu für die Klinik brauchbaren diagnostischen Ergebnissen führt.

*Indirekte Methoden:*

Nach wie vor ist also der Kliniker auf die sog. indirekten Nachweismethoden (Tab. 23a) eines primären Hyperparathyreoidismus angewiesen. Diese werden in der Sequenz *Primärwirkungen* von Parathormon (Kalziummobilisation aus dem Knochen, Hyperphosphaturie) vor *Sekundärwirkungen* (Hyperkalzämie → Hyperkalziurie, Hyperphosphaturie → Hypophosphatämie) anhand der Tabelle 23b diskutiert. Röntgenbefunde (S. 180 und S. 231); Knochenbiopsie (S. 178 und S. 236).

Tab. 23 b: Kalzium und anorganischer Phosphor im Serum und Urin bei primärem Hyperparathyreoidismus (s. auch Abb. 32)



## a) Hyperkalzämie

Das wichtigste Kriterium ist die Hyperkalzämie (S. 184).

In 93% der Fälle von primärem Hyperparathyreoidismus soll eine Erhöhung des Serumkalziums vorhanden sein (269), allerdings zeigen bis zu einem Drittel der Patienten nur eine Grenzhyperkalzämie (351). Sehr umstritten ist die Häufigkeit (10%?) des sog. *normokalzämischen primären Hyperparathyreoidismus* (5, 334, 336, 346). Folgendes ist dabei zu beachten:

- GORDAN hat 40 solcher Fälle untersucht (147) und fand bei 39 von ihnen doch eine Hyperkalzämie; Problem: Grenzhyperkalzämie und Normalbereich! (346) (S. 184).
- Beim Auftreten einer *Niereninsuffizienz* kann ein vorher erhöhtes Serumkalzium u. U. bis auf Normalwerte absinken. Mögliche Ursachen: der „Phosphatstau“ bei der Niereninsuffizienz und der verminderte Serumspiegel eines aktiven in der Niere gebildeten (S. 213) Vitamin-D-Metaboliten. Wird also bei *Hyperphosphatämie* eine Normokalzämie gefunden, dann besteht der Verdacht, daß sich dahinter eine Hyperkalzämie verbirgt. In solchen Fällen verabreichen wir 14 Tage lang einen Phosphatbinder, z. B. Aluminiumhydroxyd (Aludrox®); dadurch wird das Serumphosphat gesenkt und die möglicherweise vorhandene *Hyperkalzämie* „demaskiert“.
- Ebenso kann die übergroße Einnahme von Phosphat z. B. bei einem Begleitulcus die Hyperkalzämie und Hypophosphatämie normalisieren.
- Außerdem führt eine Malabsorption mit Hypoproteinämie (Abb. 31 a) zur Senkung einer leichten Hyperkalzämie.
- Eine Normokalzämie beim primären Hyperparathyreoidismus ist auch in Fällen beschrieben, bei denen eine Kombination mit einer Osteomalazie vorlag (78, 137). Möglicherweise handelt es sich hierbei jedoch um einen tertiären Hyperparathyreoidismus (S. 173).
- Bei einer Blutung in ein Epithelkörperchenadenom kommt es ebenfalls zu einer (vorübergehenden oder dauernden) Normalisierung des Serumkalziums (181).

Bedenkt man diese kalziumsenkenden Faktoren, dann bleiben unserer Erfahrung nach nur noch *wenige echte „normokalzämische“ Fälle von primärem Hyperparathyreoidismus* übrig.



### β) Alkalische Phosphatase

Die *alkalische Phosphatase* reflektiert u. a. die Osteoblastentätigkeit. Diese ist beim primären Hyperparathyreoidismus gesteigert, um den durch das Parathormon induzierten Knochenabbau zu kompensieren (S. 178). Gelegentlich werden jedoch trotz nachgewiesener Skeletbeteiligung auch normale oder nur geringgradig erhöhte Werte gefunden. Erhöhte Werte der alkalischen Phosphatase bei Leber- oder Gallenwegserkrankungen lassen sich durch zusätzliche Bestimmungen z. B. der Leuzinaminopeptidase oder der  $\gamma$ -Glutamyltranspeptidase abklären (54, 323). Die Bestimmung der alkalischen Knochenphosphatase mit der Hitzeinaktivierung (265) hat sich uns insbesondere bei hohen alkalischen Phosphatasewerten nicht bewährt.

### γ) Phosphatstoffwechsel; Parathyreoidea — Suppressionstest

Zur weiteren Abklärung und zur Sicherung der Diagnose haben sich Untersuchungen des *Phosphatstoffwechsels* bewährt. Sie beruhen darauf, daß Parathormon die Rückresorption von Phosphat im proximalen Tubulus hemmt, wodurch es zu einer *Hyperphosphaturie* kommt.

- Die Bestimmung der Phosphatausscheidung im 24-Stunden-Urin ist nicht brauchbar, da sie ebenso wie der Serumphosphatspiegel von zu vielen Faktoren beeinflusst wird und deshalb bereits die Normalwerte große Schwankungen aufweisen (78).
- Die am häufigsten eingesetzten Parameter (7) sind die Phosphatclearance ( $C_p$ , KYLE), die tubuläre Phosphatrückresorption (TRP, SCHAAF) und der Phosphatexkretionsindex (PEI, NORDIN). Wir haben alle 3 Methoden miteinander verglichen und fanden bei allen dreien in je 20–30% der Fälle Überlappungen des Normalbereiches mit den entsprechenden Werten bei Nebenschilddrüsenüberfunktion (7); ebenso THOREN (334).

### Suppressionstest:

Wie mehrfach erwähnt, bereiten die Fälle mit nur geringgradig erhöhtem Serumkalzium diagnostisch die größten Schwierigkeiten. Hier verwenden wir den noch am wenigsten störanfälligen Parameter, die *Phosphatclearance*, zur Prüfung der Epithelkörperchenfunktion. Der Test beruht auf dem Prinzip des negativen „feed back“-Mechanismus (Rück-Koppelung): Sezernieren wie beim primären Hyperparathyreoidismus die Epithelkörperchen *auto-*

nom, dann reagieren sie auf einen Anstieg des Serumkalziums (Kalziuminfusion) nicht mehr mit einer Reduzierung ihrer Parathormonausschüttung, so daß es nicht zu einem Abfall der Phosphatclearance kommt [Suppressionstest nach KYLE (210)].

#### *Technische Durchführung des Suppressionstestes:*

Am 1. und 2. Untersuchungstag bestimmt man morgens von 8 bis 9 Uhr und von 9 bis 10 Uhr je eine Phosphat- und eine Kreatininclearance. Am Abend des ersten Tages werden von 21 bis 24 Uhr dem Patienten 10 mg Kalziumionen/kg Körpergewicht, jedoch mindestens 600 mg in 500 ml 0,9% NaCl-Lösung infundiert (1 ml Calcium-Sandoz 10%® enthält 9 mg Kalzium<sup>++</sup>, d. h. 1 Ampulle = 90 mg): Blutentnahme vor und nach der Infusion.

#### *Häufige Fehlerquellen:*

- Der Test kann *nicht ambulant* durchgeführt werden, die Probanden müssen während des Tests im Bett liegen, da die Aktivität und die Körperhaltung die Phosphatausscheidung beeinflussen.
- Eine kalziumarme Diät (wie bei der Bestimmung der Urinkalziumausscheidung) ist zugleich auch immer eine phosphatarme Diät; die Patienten dürfen also *unter keinen Umständen kalziumarm ernährt* werden: Wegen der gleichzeitigen zu geringen Phosphatzufuhr in der Nahrung wird dann zu wenig Phosphat ausgeschieden und dementsprechend ist die Phosphatclearance zu gering, so daß ein Abfall als normale Reaktion auf die Erhöhung des Serumkalziums gar nicht mehr möglich ist (falsch positives Resultat). Die minimal erforderliche Kalziumzufuhr beträgt etwa 800 mg pro Tag, die Phosphatzufuhr etwa 2 g, d. h., für die Durchführung des Testes ist eine *Normalkost* ausreichend.
- Die angegebenen *Zeiten* des Testes sind genau einzuhalten: Die Suppression der Epithelkörperchen durch die Kalziuminfusion wirkt sich dann am proximalen Tubulus genau zu dem Zeitpunkt aus, an dem die Phosphatclearance am tiefsten ist, so daß keine Verfälschung der Werte durch den Tagesrhythmus der Phosphatausscheidung auftreten kann.
- *Guter Urinfluß* und *zuverlässiges Sammeln des Urins* sind unabdingbare Voraussetzungen für das Gelingen des Testes. Wir lassen ab 6.00 Uhr morgens bis 10.00 Uhr alle 20 Minuten ein Glas Wasser trinken; bei Frauen wird der Urin auf jeden Fall mittels Blasenkatheter gesammelt. Zur Kontrolle wird zusätzlich die Kreatininclearance bestimmt.

- Der *Serumkalziumspiegel* muß während der Nachtinfusion wenigstens um 2,5 mg pro 100 ml (bzw. 1,25 mval/l) *ansteigen*, da sonst keine ausreichende Suppression der Epithelkörperchen stattfindet. Wird dieser Wert nicht erreicht, dann sollte die Infusion mit 15 mg Kalziumionen/kg Körpergewicht wiederholt werden. Wir empfehlen diese Menge deshalb nicht als Routine-dosierung, damit nicht ein gefährlicher Anstieg des Serumkalziums bei primärem Hyperparathyreoidismus provoziert wird. Dies ist deshalb meist nicht der Fall, weil der Suppressionstest in erster Linie zur Abklärung der diagnostisch schwierigen Grenzhyperkalzämie mit nur geringgradig erhöhtem Serumkalzium dient.
- Bei einer Kreatininclearance von unter 40 ml/min liefert der Suppressions-test keine diagnostisch zuverlässigen Resultate mehr [264].

Die *Berechnung* erfolgt am einfachsten so, daß alle 4 Phosphatclearances auf 100 ml Kreatininclearance bezogen werden. Der prozentuale Abfall wird dann berechnet zwischen den Mittelwerten der beiden korrigierten Phosphatclearances am 1. und 2. Tag.

#### *Beurteilung:*

Fällt die Phosphatclearance um weniger als 35% ab oder steigt sie sogar an, dann darf die Diagnose eines Hyperparathyreoidismus gestellt werden. Kontrollpersonen zeigen eine Reduzierung von mehr als 45%. Der kritische Übergangsbereich liegt also zwischen 35 und 45% Abfall. Auch in solchen Fällen wiederholen wir die Suppressionsprüfung mit 15 mg Kalziumionen/kg Körpergewicht.

ROBINSON [282] lehnte Phosphatexkretionsteste zur Prüfung der Epithelkörperchenfunktion grundsätzlich ab, weil der durch die Kalziuminfusion erzeugte Anstieg des Serumkalziums zugleich mit der Suppression der Epithelkörperchen auch eine vermehrte Sekretion von Kalzitinin und damit eine vermehrte Phosphatausscheidung verursache. Dadurch werde der Test unbrauchbar. Bei dieser „theoretisch berechtigten“ Kritik sind die quantitativen Verhältnisse der Phosphatausscheidung außer acht gelassen. Die Hemmung der Phosphatausscheidung durch Suppression der Epithelkörperchen ist viel größer als die entsprechende Steigerung der Phosphatausscheidung [283, 354] durch Kalzitinin: Wird nämlich bei Normalpersonen ein Suppressionstest durchgeführt, dann fällt die Phosphatclearance ab. Dies dürfte nach den theoretischen Vorstellungen von ROBINSON nicht der Fall sein.

Wir haben eine Serie von 101 *Suppressionstesten* durchgeführt und die Ergebnisse mit den operativ erhobenen Befunden an den Epithelkörperchen

verglichen (123). Wir erhielten zwei falsch negative und drei falsch positive Resultate, also eine *Treffer*sicherheit von 95%, ein für einen indirekten Test sehr gutes Ergebnis.

#### δ) Hyperkalziurie — Hypophosphatämie

Die Urinkalziumausscheidung bei stark erhöhtem Serumkalzium zu bestimmen, ist überflüssig. Jede Hyperkalzämie führt — außer bei Niereninsuffizienz — auch zu einer *Hyperkalziurie*, da die Rückresorptionskapazität der Niere für Kalzium beschränkt ist.

Wichtig erscheint uns dagegen, die Urinkalziumausscheidung bei *leicht erhöhtem Serumkalzium* zu prüfen. Zur einwandfreien Bestimmung der Urinkalziumausscheidung sollten die Patienten bei diesen Grenzhyperkalzämien hospitalisiert werden. Der Proband muß 6 Tage lang mit einer Standarddiät von 150 mg Kalziumgehalt (Diätassistentin!) ernährt und das Urinkalzium dann am 4., 5. und 6. Tag quantitativ gemessen werden. Eine Diät, die frei von Milch und Milchprodukten und damit kalzium- und phosphatarm ist, erfüllt nicht die Ansprüche einer subtilen *quantitativen* Diagnostik. Auch die semiquantitative und von der Urinmenge abhängige *Sulkowitsch-Reaktion* ist hierzu nicht brauchbar.

*Übersteigt* die Kalziumausscheidung 150 mg pro 24 Std., dann muß differentialdiagnostisch vor allem der Hyperparathyreoidismus gegen die tubuläre Hyperkalziurie (S. 197) abgegrenzt werden. Unserer Erfahrung nach weist ein stark erhöhtes Urinkalzium bei einer Grenzhyperkalzämie eher auf eine *tubuläre Hyperkalziurie* als auf einen Hyperparathyreoidismus hin.

Die *Hypophosphatämie*, von KEATING (189, 190) ironisch als „traditioneller“ Befund bezeichnet, ist, allein genommen, ein äußerst unzuverlässiges Kriterium für den primären Hyperparathyreoidismus. Auch wir fanden eine Phosphorerniedrigung im Serum in weniger als der Hälfte der Fälle (7). Das ist bei den vielen Faktoren, die den Serumphosphorspiegel beeinflussen, nicht verwunderlich: Der Serumphosphorspiegel zeigt einen Tagesrhythmus (tiefste Werte morgens) und wird auch von der Zusammensetzung der Nahrung beeinflusst. Der Normalbereich ändert sich im Laufe des Lebens, er fällt bei beiden Geschlechtern mit zunehmendem Alter ab, bei Frauen nimmt er jedoch nach der Menopause wieder zu (S. 168). Trotzdem erscheint uns der Serumphosphorspiegel für die Beurteilung der Nieren-



funktion und damit für die richtige Einschätzung des Serumkalziumwertes wichtig [S. 187].

#### e) DENT-Test und weitere Funktionsprüfungen

Hier muß ferner noch der Kortisol-Test nach DENT kritisch betrachtet werden [108]. Er ist einfach durchzuführen und wird entsprechend häufig angewandt, obwohl seine Aussagekraft beschränkt ist.

Der Test sollte dazu dienen, differentialdiagnostisch eine Hyperkalzämie beim primären Hyperparathyreoidismus von anderen Hyperkalzämieformen zu unterscheiden. 10 Tage lang werden alle 8 Stunden 40 mg Kortisol (also täglich 120 mg) verabreicht. DENT betont, daß an Stelle des Kortisols weder Prednison noch Prednisolon verabreicht werden dürfe [108]. Kommt es dabei nicht zu einer Senkung des Serumkalziumspiegels, dann soll ein primärer Hyperparathyreoidismus vorliegen, während alle anderen Hyperkalzämieformen einen Abfall des Serumkalziums zeigten. Nach unserem heutigen Wissen ist diese Aussage jedoch zu sehr vereinfacht. Es ist richtig, daß Kortikosteroide vor allem dann einen Kalziumabfall im Serum bewirken, wenn die Hyperkalzämie auf einem Zuviel an Vitamin D beruht: z. B. bei Vitamin-D-Intoxikation, bei der Hyperkalzämie des M. Boeck und bei einem Teil [102] der malignen Tumoren mit oder ohne Metastasen (Kortikosteroide als Antagonisten des Vitamin D). Liegt aber eine autonome Mehrsekretion von Parathormon vor, wie sie beim Epithelkörperchenadenom und bei parathormonproduzierenden Tumoren bekannt und bei einem Teil der Knochenmetastasen von Malignomen diskutiert wird, dann kann die Hyperkalzämie durch Kortikosteroide wahrscheinlich nicht gesenkt werden.

Praktisch wichtig ist also, daß es Malignome (mit oder ohne Metastasen) gibt, deren Hyperkalzämie nicht mit Kortisol zu senken ist. Andererseits erwähnt DENT selbst Fälle von primärem Hyperparathyreoidismus, bei denen es zu einem Abfall des Serumkalziums kam [108]. Der Autor führt dies auf die ausgeprägte Skelettbeteiligung zurück. Insgesamt darf also das Ergebnis des Dent-Testes, sei es nun positiv oder negativ, nie für eine Diagnose allein ausschlaggebend sein.

Es sind noch zahlreiche weitere Tests zur Diagnose des primären Hyperparathyreoidismus beschrieben worden, z. B. der Glukagon-Infusionstest [255] oder die Bestimmung der tubulären Reabsorption von Glukose [160] und von Kalzium [337], ferner ein sog. „Venen-Kompressionstest“ [76, 203] und neuerdings ein Test, bei dem hypertone Kochsalzlösung infundiert wird

(42). Unseres Erachtens ist es besser, nur wenige bewährte Tests bzw. Untersuchungen durchzuführen, aber deren Technik einwandfrei zu beherrschen, die Fallgruben zu kennen und vor allem über die physiologischen Grundlagen der Tests Bescheid zu wissen, weil sonst eine kritische Beurteilung der Ergebnisse nicht möglich ist.

Zum Schluß soll nochmals betont werden, daß mit keiner Methode unterschieden werden kann, ob ein primärer Hyperparathyreoidismus auf ein oder mehrere Epithelkörperchenadenome, eine primäre Hyperplasie aller 4 Epithelkörperchen oder einen parathormonproduzierenden Tumor zurückzuführen ist. Erst die operative Revision bringt darüber Klarheit.

Zusammenfassend gibt Tabelle 23a diejenigen Untersuchungen wieder, welche sich unseres Erachtens zur Diagnostik eines primären Hyperparathyreoidismus bewährt haben.

#### ζ) Lokalisationsdiagnostik

Für die präoperative Lokalisationsdiagnostik eines Adenoms gilt:

Es gibt bis jetzt keine Methode, die routinemäßig angewandt werden kann und gute Resultate erbringt. Kleine Adenome können meist nicht dargestellt werden und große Adenome werden von erfahrenen Chirurgen sowieso gefunden. Tastbar sind Epithelkörperchenadenome selten. Als „ironische“ Faustregel kann gelten: Wird ein Knötchen getastet, dann ist es kein Epithelkörperchenadenom, sondern Schilddrüsengewebe! Bei 400 Fällen von Hyperparathyreoidismus waren vergrößerte Epithelkörperchen nur bei 7 Patienten zu palpieren [343]. Der Versuch einer Lokalisationsdiagnostik von Epithelkörperchen ist höchstens dann angebracht, wenn der operative Ersteingriff trotz sicherer Diagnose erfolglos war.

Methoden-Übersicht [170, 296, 299]:

1. Ösophagusdarstellung mit Bariumbrei zur möglichen Erfassung einer Eindellung des Ösophagus. Diese Methode wird heute kaum mehr angewandt.
2. Arteriographie vor oder während der Operation (beide Epithelkörperchenpaare erhalten Blut aus der A. thyroidea inferior).
3. Darstellung von Adenomen mit  $^{75}\text{Selen-Methionin}$  [187]. Dabei ist zu beachten, daß mit  $^{75}\text{Selen-Methionin}$  hinter dem Sternum gelegene Epithel-

körperchen wegen der Einlagerung des Isotops in das Sternalmark nicht dargestellt werden können (266).

4. Anfärbung eines Adenoms mit Toluidinblau, i. v. oder in die A. thyreoidea inferior infundiert. Cave Arrhythmien! (314, 350).

5. Pneumomediastinum mit Tomographie (296).

6. Selektive Venenkatheterisierung mit radioimmunologischer Parathormonbestimmung (274, 277, 343).

### c) Differentialdiagnose des primären Hyperparathyreoidismus

Während der Abklärung eines primären Hyperparathyreoidismus tauchen immer wieder *drei* differentialdiagnostische Probleme auf:

- die Abgrenzung gegenüber anderen Erkrankungen, die ebenfalls mit einer *Hyperkalzämie* einhergehen (Tab. 24),
- die Abgrenzung gegenüber der *idiopathischen Hyperkalziurie* (S. 197),
- die Abgrenzung gegenüber Krankheiten, die *röntgenologisch ähnliche Befunde* zeigen (S. 198).

### a) Differentialdiagnose der Hyperkalzämie

$\alpha_1$ ) *Abnahme- oder Laborfehler* (S. 165 und S. 184)

$\alpha_2$ ) *Autonomer Hyperparathyreoidismus*: Primär oder tertiär (S. 173 ff. und S. 214).

$\alpha_3$ ) *Malignome mit Skeletmetastasierung*

Die häufigste Ursache für eine Hyperkalzämie dürfte in einer Metastasierung eines Malignoms in das Skelet — sei es als Einzelmetastase, sei es als diffuse Skeletkarzinose — zu suchen sein (84). Die durch die Hyperkalzämie hervorgerufenen Symptome, insbesondere die psychiatrischen und neurologischen (S. 182 und S. 199) lassen die Grundkrankheit bisweilen in den Hintergrund treten und können dadurch nicht selten zu verhängnisvollen Irrtümern führen: z. B. Fehldiagnose zerebrale Metastase (318). Mamma-, Bronchial-, Prostata-, Magen-, Schilddrüsenkarzinome und Hypernephrome sind die häufigsten *Primärtumoren* bei Skeletmetastasierung. Besonders häufig beobachtet man eine Hyperkalzämie beim Plasmozytom (126), nach der Literatur angeblich in bis zur Hälfte der Fälle (295). Zu erwähnen sind



Tab. 24: Differentialdiagnose der Hyperkalzämie

---

(Abnahme- oder Laborfehler)

Primärer Hyperparathyreoidismus

Malignome mit Metastasen (incl. hämatologische Prozesse, z. B. Plasmozytom)

Malignome ohne Metastasen

Vitamin-D- oder Dihydrotachysterin-Intoxikation

Sarkoidose (M. Boeck)

Immobilisierung, besonders bei Kindern und beim M. Paget

Therapie mit Thiaziden?

Hyperthyreose, NNR-Insuffizienz, Akromegalie

Milch-Alkali-Syndrom

---

hier auch andere maligne *hämatologische* Prozesse (z. B. Morbus Hodgkin oder Leukämien), die mit *Knochendestruktion* einhergehen können. Trotz diffuser Metastasierung kann das Skelet röntgenologisch jedoch vollkommen unauffällig sein oder lediglich eine geringgradige Verminderung der Schattendichte, also eine sog. „radiologische“ Osteoporose zeigen (Tab. 30). Die Differenzierung dieser Hyperkalzämieform vom primären Hyperparathyreoidismus gelingt durch den Dent-Test nicht zuverlässig (S. 192).

Hyperkalzämie und Hyperkalziurie erlauben z. B. beim Mamma-Karzinom bis zu einem gewissen Grad eine Beurteilung des Ansprechens des Krankheitsbildes auf therapeutische Maßnahmen (Ovarektomie, Hypophysektomie, Androgenbehandlung etc.). Zu Beginn einer Östrogenbehandlung kann allerdings eine Hyperkalzämie auftreten, die den Abbruch der Östrogentherapie erzwingt (53).

#### *$\alpha_4$ ) Malignome ohne Skeletbeteiligung*

Eine Reihe von Beobachtungen sprechen dafür, daß manche bösartigen Tumoren *Parathormon* oder eine *parathormonähnliche Substanz* sezernieren können (276, 308, 318), s. auch Dent-Test (S. 192). *Praktisch* wichtig ist, daß bei diesen Fällen eine Hyperkalzämie, ja unter Umständen eine hyperkalzämische Krise auf ein okkultes, einer *kurativen* Behandlung möglicherweise noch zugängliches Malignom (z. B. Bronchialkarzinom) hinweisen können. Die Hyperkalzämie bei Malignom ist also *nicht für Metastasen beweisend*.

### *a<sub>5</sub>) Vitamin-D- und Dihydrotachysterin-Intoxikation*

Unter Hinweis auf die Indikationen (S. 172) und die Wirkungsweise (S. 149) der D-Vitamine sei hier noch einmal auf die *Gefahr einer Dihydrotachysterin- oder Vitamin-D-Intoxikation*, z. B. bei der *nicht indizierten Behandlung einer normokalzämischen Tetanie mit Dihydrotachysterin (AT 10®)* oder mit D-Vitaminen, hingewiesen. Es kommen immer wieder Patienten zur Behandlung, welche an den Folgen einer nicht indizierten Vitamin-D-Verabreichung oder an einer Überdosierung zu leiden haben und neben Urolithiasis und Nephrokalzinose schwerste Hyperkalzämiesyndrome mit den beschriebenen Zeichen (S. 182), ja unter Umständen sogar eine hyperkalzämische Krise (S. 199) aufweisen. Die *Behandlung* dieser Patienten erfolgt mit sofortigem Vitamin-D-Entzug, kalziumarmer Diät und Verabreichung von Kortikoiden, welche als spezifische Antagonisten (S. 192) die Plasmahalbwertszeit des Vitamin D verkürzen (41) bzw. die Kalziumabsorption im Darm reduzieren. Bei schwerer Hyperkalzämie muß eine Infusionsbehandlung, wie für die hyperkalzämische Krise angegeben (S. 201), eventuell auch eine Dialyse durchgeführt werden. — Auch bei Vitamin-A-Intoxikation soll man einen gesteigerten Knochenumsatz mit Hyperkalziurie (183) finden.

Oligophrenie, Zahnanomalien, Kraniosynostosis und supravalvuläre Aortenstenose, evtl. mit Stenosen verschiedener Aortenäste, werden bei kleinen Kindern nach „*idiopathischer*“ *infantiler Hyperkalzämie* beobachtet (7, 79, 138). Auch bei dieser Erkrankung ist die Pathogenese noch nicht geklärt. Man hält eine Vitamin-D-Überempfindlichkeit (s. Vitamin-D-Stoßprophylaxe, S. 211) für möglich.

### *a<sub>6</sub>) Sarkoidose (M. Boeck)*

Eine Hyperkalzämie beim Morbus Boeck wird bei uns im Gegensatz zu den angelsächsischen Ländern nur selten beobachtet (178). Die Ursache dieser regionalen Unterschiede sind bisher noch unbekannt. Die betreffenden Patienten zeigen eine *Vitamin-D-Überempfindlichkeit* (7, 18, 347). — Besonders schwierig kann die Differentialdiagnose der Hyperkalzämie werden, wenn z. B. neben einem M. Boeck gleichzeitig andere Ursachen einer Hyperkalzämie, wie z. B. Epithelkörperchenadenome, vorliegen (56, 107, 335).

### *a<sub>7</sub>) Immobilisierung*

Die *vollständige Immobilisierung* eines Patienten führt schnell zu einer erheblichen Inaktivitätsosteoporose und gar nicht selten zu Hyperkalziurie und Urolithiasis. Gelegentlich wird dabei auch eine Hyperkalzämie beobachtet, und zwar insbesondere bei hohem Knochenumsatz, d. h. bei Kindern (Poliomyelitis-Fälle) und beim Morbus Paget (S. 228).

α<sub>8</sub>) *Thiazid-Behandlung*

Die Zusammenhänge zwischen der Therapie mit *Thiaziden* (S. 183), dem *Hyperparathyreoidismus* und der *tubulären Hyperkalziurie* (s. u.) sind weitgehend ungeklärt (116). Bei der *Osteoporose* der Jugendlichen und beim *Hyperparathyreoidismus* soll sich durch *Chlorothiazid* eine *Hyperkalzämie* induzieren lassen (27, 256, 258, 263), nicht aber bei der *tubulären Hyperkalziurie*. Hier reduziert das Diuretikum die *Urin-Kalziumausscheidung*, angeblich aber auch beim primären *Hyperparathyreoidismus* (18, 258, 351). Jedenfalls sollten *Thiazide* bei Fällen mit erhöhtem Knochenumsatz oder mit Tendenz zur *Hyperkalzämie* vorsichtig gegeben werden.

α<sub>9</sub>) *Hyperthyreose, NNR-Insuffizienz, Akromegalie*

Manche endokrinen Erkrankungen, wie die *Hyperthyreose* (Teil I A, S. 33), die *Nebennierenrindeninsuffizienz* und die *Akromegalie* zeigen in Einzelfällen eine *Hyperkalzämie* (50, 94, 315). Unseres Erachtens wird die Häufigkeit der *Hyperkalzämie* bei diesen Erkrankungen weit überschätzt. Bei der *Hyperthyreose* und bei der *Akromegalie* ist der Knochenumsatz gesteigert; bei der *Nebennierenrindeninsuffizienz* soll der Fortfall der *Vitamin-D-antagonistischen Wirkung*, d. h. des die *Kalziumabsorption* hemmenden Effektes des *Kortisols* für die *Hyperkalzämie* verantwortlich sein.

α<sub>10</sub>) *Milch-Alkali-Syndrom*

Dieses Krankheitsbild wird in den USA beobachtet, wohl auf Grund des viel höheren *Milchverbrauches* (kalzium- und phosphatreiche Diät) und der Verwendung von *Kalziumkarbonat* als *Antazidum*. Die Ursache dieses bei uns kaum beobachteten Syndroms ist aber letztlich nicht geklärt (330, 333).

β) *Abgrenzung der idiopathischen Hyperkalziurie*

Renale Symptome werden in mehr als 60% der Fälle von primärem *Hyperparathyreoidismus* gefunden (Tab. 22). Umgekehrt verbirgt sich hinter einer *Urolithiasis* nach manchen Statistiken in 5–10% ein primärer *Hyperparathyreoidismus* (S. 176).

Besondere differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereitet daher die sog. *idiopathische Hyperkalziurie*. Sie wird häufig bei *Nierensteinträgern* gefunden, bei denen die *Kalziumabsorption aus dem Darm*, der *Knochenumsatz* und die *Kalziumausscheidung im Urin* sowohl bei niedriger als auch bei hoher *Kalziumzufuhr erhöht* sind (216, 261, 351, 355). YENDT (351) fand unter 439 *Nephrolithiasispatienten* 186 mit einer *idiopathischen Hyperkalziurie*. Diese Erkrankung wird vor allem bei *Männern*, viel seltener bei

Frauen gefunden. Wird bei einem Mann eine Hyperkalziurie diagnostiziert, dann soll die Wahrscheinlichkeit, daß diese auf einen primären Hyperparathyreoidismus zurückzuführen ist, weniger als 10%, bei einer Frau dagegen ungefähr 65% sein (147). Die Differentialdiagnose zwischen dem primären Hyperparathyreoidismus und der idiopathischen Hyperkalziurie ist vor allem beim Vorliegen eines leicht erhöhten Serumkalziumspiegels (sog. Grenzhyperkalzämie) schwierig: Unserer Erfahrung nach kann eine *Grenzhyperkalzämie* nicht nur beim primären Hyperparathyreoidismus, sondern auch bei der idiopathischen Hyperkalziurie gefunden werden (s. auch 261). Zur Unterscheidung gerade dieser beiden Krankheiten hat sich uns der *Suppressionstest* (S. 188) bewährt.

Ob Gaben von Thiaziden (S. 197) zur zuverlässigen Unterscheidung von tubulärer Hyperkalziurie und primärem Hyperparathyreoidismus beitragen, muß unseres Erachtens erst noch an einem größeren Krankengut nachgewiesen werden und nicht nur an wenigen Einzelfällen (27).

Zur *Behandlung* der idiopathischen Hyperkalziurie, welche zu Nierensteinen geführt hat, wird empfohlen: Magnesium trisilicat,  $3 \times 1$  Messerspitze täglich; Magnesium trisilicat verhindert die Ausfällung von Kalksalzen. Die orale Phosphat-Therapie (im Urin Ausscheidung von Pyrophosphat), welche an sich zu guten Ergebnissen geführt hat, ist nicht ohne Kritik akzeptiert worden (S. 203).

#### γ) Differentialdiagnose röntgenologisch ähnlicher Erkrankungen

Die beim primären Hyperparathyreoidismus beschriebenen, heute bei guter Frühdiagnostik seltenen klassischen röntgenologischen Veränderungen (Osteodystrophia fibrosa cystica generalisata, S. 180), findet man auch beim *sekundären* und beim *tertiären* Hyperparathyreoidismus, allerdings sind Knochenzysten beim sekundären die Ausnahme.

Differentialdiagnostisch muß manchmal das *monostotische, nicht ossifizierende Knochenfibrom* JAFFÉ-LICHENSTEIN abgegrenzt werden (11, 66). Röntgenologisch zeigt dieses der Corticalis der Röhrenknochen anliegende, großwabige Aufhellungen. Gelegentlich kommt es zu Spontanfrakturen.

Auch die *polyostotische fibröse Knochendysplasie* (JAFFÉ-LICHENSTEIN) kann röntgenologisch an die Osteodystrophia fibrosa cystica generalisata



erinnern. Hier handelt es sich ebenso um zystisch-fibröse Knochenveränderungen, die als Achsen-, Halbseiten- oder bilateral polyostotischer Typ auftreten, aber nie generalisiert sind, keine Knochenschmerzen verursachen und ebenfalls zu Spontanfrakturen führen können (3, 11). Finden sich dabei ferner braune Pigmentflecken der Haut und bei Mädchen eine Pubertas praecox, so spricht man vom Albright-Syndrom (3, 11, 329). — Für die Differentialdiagnose sind weiter Epulis, Knochenchondromatose, andere Knochenzysten und vor allem osteolytische *Knochenmetastasen* zu berücksichtigen (3, 11).

Im Gegensatz zu diesen massiven röntgenologischen Skeletveränderungen bereiten die *diskreten Röntgenbefunde* (S. 180) oft erhebliche differentialdiagnostische Schwierigkeiten: z. B. die *verminderte röntgenologische Schattendichte* (Abb. 38, Tab. 30), die gegenüber allen sog. osteoporotischen Skeleterkrankungen abgegrenzt werden muß, und die *kleinen Resorptionsherde*, die sich z. B. lediglich als Unterbrechung der Spongiosa-Struktur manifestieren können; hier ist dann häufig die Abgrenzung z. B. gegenüber Skeletmetastasen von malignen Tumoren schwierig. Wie bereits betont, ist die *endgültige Diagnose* des primären Hyperparathyreoidismus eben nur aus der Gesamtschau der *Trias: Klinik, differentialdiagnostischer Ausschuß anderer Erkrankungen und Stoffwechseluntersuchungen* möglich.

#### d) Hyperkalzämische Krisen

Auch beim primären Hyperparathyreoidismus droht, wie bei anderen endokrinen Erkrankungen, eine u. U. innerhalb ganz kurzer Zeit *lebensbedrohliche Exazerbation* des eigentlichen Krankheitsbildes (260) in Form einer *hyperkalzämischen Krise* (*akuter Hyperparathyreoidismus*), welche nach THOREN (334) in etwa 10% der Fälle beobachtet wird. Solche hyperkalzämischen Krisen treten jedoch auch bei anderen Ursachen der Hyperkalzämie (S. 194) auf.

Das klinische Bild ist als akute lebensbedrohliche Verschlechterung des vorbestehenden Hyperkalzämiesyndroms zu verstehen: Die herabgesetzte neuromuskuläre Erregbarkeit führt jetzt nicht nur zur Adynamie, sondern u. U. zu *tetraplegischen* Zustandsbildern. Es sind Bewußtseinstörungen bis zum Koma bekannt. Gelegentlich können akute *symptomatische Psychosen* vor allem deliranter Natur beobachtet werden. Die Polyurie der Patienten nimmt zu; bei unzureichender Flüssigkeitszufuhr drohen *Exsikkose*,

Fieber, Oligurie und *Nierenversagen* (intravasale Fibrinablagerungen wie beim Endotoxinschock). Bei verkürzter QT-Dauer im Ekg kommt es zu *Tachykardie* und nicht selten zu *Herzstillstand*. Aus der Obstipation des Patienten kann sich ein *Ileus* entwickeln. Heftiges *Erbrechen* führt zu hypochlorämischer Alkalose. Besonders gefährlich sind die *Kalkausfällungen*, die in diesem Stadium der Hyperkalzämie den Patienten bedrohen. Sie sind anderer Natur als die Kalkablagerungen beim chronischen Hypoparathyreoidismus (S. 163). Man findet sie vornehmlich in Organen und Geweben, in denen es durch Sekretion saurer Valenzen zu lokaler Alkalose kommt. Betroffen sind vor allem die *Niere*, die *Lunge*, das *Pankreas*, aber auch die *Haut* und die *Konjunktiva* (metastatische Kalzifizierungen). Diese *metastatische Kalzifizierung* erinnert in einigen Aspekten an die von SELYE experimentell erzeugte *Kalziphylaxie* (33, 305).

#### e) Therapie des primären Hyperparathyreoidismus

Die konservativen Maßnahmen haben zwei Hauptaufgaben:

- Notfallstherapie der hyperkalzämischen Krise und
- Operationsvorbereitung bei primärem Hyperparathyreoidismus.

Das lebensbedrohliche Bild der *hyperkalzämischen Krise* verlangt sofortiges energisches und zielgerechtes Handeln. Zuerst kann versucht werden, durch Anamnese, Untersuchung und rasch zu erhaltende Laboratoriumsbefunde die differentialdiagnostische Frage (Tab. 24) zu beantworten, ob die akute Hyperkalzämie wirklich durch einen primären Hyperparathyreoidismus verursacht ist. In *Anbetracht der hohen Mortalität darf hier jedoch keine Zeit verloren werden; parallel mit der Abklärung muß man sofort eine symptomatische Therapie der Hyperkalzämie durchführen.*

Im Prinzip stehen hierfür folgende Maßnahmen zur Verfügung (Tab. 25):

*Senkung des Serumkalziums durch*

*Steigerung der Urinkalziumausscheidung,*

*Hemmung des Knochenumsatzes und*

*Reduktion der intestinalen Kalziumabsorption.*

Auch ohne das Vorliegen des klinischen Bildes einer hyperkalzämischen Krise ist es ratsam, bei einem Serumkalziumspiegel von mehr als 15 mg<sup>0</sup>/o

diesen auf Werte um 12 bis 13 mg<sup>0</sup>/o vor der operativen Entfernung der Epithelkörperchen zu senken. Dadurch wird die Gefahr eines intraoperativen Herzstillstandes vermindert, ferner kommt es postoperativ zu weniger ausgeprägten tetanischen Symptomen.

a) Behandlung der Hyperkalzämie und der Kalziumintoxikation  
(Übersicht Tab. 25)

Mit dem Ziel, die Kalziumausscheidung in den Urin zu steigern, muß man unter Beachtung des Elektrolythaushaltes sowie der Kreislauf- und Nierenfunktion für eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr sorgen (Exsikkose!):

Wir lassen den Patienten täglich ungefähr 3 bis 4 l Flüssigkeit trinken und/oder wir infundieren große Mengen 0,9<sup>0</sup>/oiger NaCl-Lösung. Hierbei handelt es sich nicht allein um einen Verdünnungseffekt, sondern die Kalziumausscheidung wird durch Hemmung der Kalziumrückresorption im proximalen Nierentubulus (Natriumion!) und durch Forcieren der Diurese gesteigert. Wir verabreichen zuerst täglich 2 bis 3 Liter 0,9<sup>0</sup>/oige NaCl-Lösung innerhalb 5 bis 6 Stunden. Gelingt es damit nicht, im Laufe von einem bis zwei Tagen den Serumkalziumspiegel unter 15 mg<sup>0</sup>/o zu senken, dann erhöhen wir bereits am zweiten Tag die Infusionsmenge (falls es Herz-Kreislauf-Funktion

Tab. 25: Möglichkeiten der Therapie der Hyperkalzämie

---

Steigerung der Kalziumausscheidung

0,9<sup>0</sup>/o NaCl-Infusion

Sulfat-Infusion

Furosemid

Kalzitonin

Hemmung des Knochenumsatzes

Phosphat-Infusion

orale Phosphat-Therapie?

Kortikoide (zytostatische Wirkung bei Malignomen?)

Kalzitonin

Zytostatika (Mithramycin)

Reduktion der enteralen Kalziumabsorption

orale Phosphat-Therapie

Kortikoide (Vitamin-D-Antagonismus)

Phytat p. o.

Zellulosephosphat p. o.

---



zulassen) auf täglich 5 bis 6 l. Dabei müssen aber auf jeden Fall laufend die Flüssigkeitsbilanz, die Serumelektrolyte (Kalium!) und der zentrale Venendruck überwacht werden.

Man kann der NaCl-Infusion unter Kontrolle des Serumkaliumspiegels 20 bis 40 mval *Kaliumionen* pro Liter zusetzen, da durch den Parathormon-exzeß einerseits die Kaliumausscheidung gesteigert ist (Abb. 32) und andererseits die Kaliumionen antagonistisch zu den Kalziumionen auf die Zellmembran wirken [18].

Der hyperkalzämische Patient sollte täglich *mindestens 3 bis 4 l Urin ausscheiden*.

- Neuerdings wird zusätzlich noch zur Steigerung der Urin-Kalzium-Ausscheidung insbesondere in der akuten hyperkalzämischen Krise *Furosemid*, Lasix® (neben der diuretischen auch ausgeprägte kalziuretische Wirkung) in hoher Dosierung (bis zu 80 mg alle 2 Stunden i. v. ungefähr 24 Stunden lang) empfohlen (322). Hier ist die Kontrolle des Serumkaliums ebenfalls unerlässlich.
- Auch durch *Natriumsulfatinfusionen* (4–5 Liter 1,7%ige Natriumsulfatlösung über 6 Stunden) kann eine Senkung des Serumkalziumspiegels durch Steigerung der Kalziumausscheidung in den Urin erreicht werden [185]; cave Überwässerung mit Entwicklung sehr starker Ödeme durch die Natrium- und die Flüssigkeitszufuhr!
- Bei EDTA (EGTA) besteht neben der kurzen Wirkungsdauer die Gefahr der Nierentoxizität.
- Nicht gefahrlos [69] ist die Behandlung der akuten hyperkalzämischen Krise mit *Phosphatinfusionen* [146]. Zwar kann damit in jedem Fall innerhalb kurzer Zeit eine ausreichende Senkung des Serumkalziums erzielt werden; die Phosphatinfusion wirkt jedoch nicht über eine Steigerung der Kalziumausscheidung in den Urin, sie führt vielmehr zur Ablagerung von Kalziumphosphat im Knochengewebe, aber wahrscheinlich auch in extraossären Geweben und Organen. *Extraossäre Kalzifizierungen* (sog. metastatische Verkalkungen) wurden nach Phosphatinfusionsbehandlung der Hyperkalzämie in Niere, Lunge, Haut, Pankreas, Herzmuskel und Epikard beobachtet. Mehrere Todesfälle sind beschrieben worden. Sicher kann jedoch nicht entschieden werden, ob diese Verkalkungen ausschließlich auf die Phosphatbehandlung zurückzuführen sind, oder ob sie nicht zumindest teilweise schon vorher bestanden [185, 195]. Die Phosphatinfusions-

behandlung ist jedenfalls eine sehr wirksame, aber gleichzeitig, insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion mit Phosphatstau, eine *risikoreiche Notfallmaßnahme*. Diese sollte *nur* in der lebensbedrohlichen hyperkalzämischen Krise angewandt werden, wenn die NaCl-Infusionen nicht zu einer ausreichenden Senkung des Serumkalziumspiegels geführt haben oder wenn die empfohlenen hohen Flüssigkeitsmengen nicht toleriert werden.

Wir verabreichen dann 1 Liter isotonen, sterilen *Sörensen-Phosphatpuffer pH 7,4*:

$\text{Na}_2 \text{H PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$	10,3 g
$\text{K H}_2 \text{PO}_4$ siccum	1,2 g
Na Cl	4,5 g
Aqua dest.	ad 1 l

Diese Menge entspricht etwa 2 g Phosphor und wird innerhalb von 6 bis 8 Stunden i. v. infundiert. Wegen der Gefahr von metastatischen Verkalkungen sollte diese Behandlung nicht oft wiederholt werden; ihre Wirkung dauert in der Regel 24 bis 48 Stunden, sie kann aber bis zu 10 Tagen anhalten (185).

Nach der Infusionsbehandlung ist es möglich, eine *orale Phosphattherapie* anzuschließen (121, 195, 205); angeblich besteht bei dieser keine Gefahr von metastatischen Verkalkungen, was allerdings nicht unbestritten ist (117). Man gibt eine Phosphatmenge, die 1 bis 2 g Phosphor pro Tag entspricht (z. B. Reducto®). Cave: gelegentlich Diarrhoen! Über weitere Versuche, die Hyperkalzämie durch *Verminderung der enteralen Kalziumabsorption* mittels Zufuhr von 10 bis 20 g *Zellulose-Phosphat* (252) oder 10 g *Natriumphytat* pro Tag (205, 285) zu behandeln, läßt sich noch kein abschließendes Urteil abgeben. Jedenfalls sind diese Medikamente *nicht* zur *Notfalltherapie* geeignet.

- Große Hoffnungen hat man auf das *Kalzitonin* zur Behandlung der Hyperkalzämie gesetzt. Leider ist der hypokalzämische Effekt des Kalzitonins, welches die Urinkalziumausscheidung steigert, bei hohem Knochenumsatz den Knochenabbau bremst und den Einstrom von Kalzium in das unverkalkte Osteoid fördert (S. 148), zu gering (nur rund 10% des Serumausgangswertes), als daß tierisches oder menschliches Kalzitonin eine entscheidende Rolle für die Behandlung der hyperkalzämischen Krise spielen könnte (95, 152). Dies ist nicht ganz überraschend, da ja von vornherein damit gerechnet werden mußte, daß die endogene Kalzitoninsekretion infolge der Hyperkalzämie bereits erheblich gesteigert ist, so daß für einen zusätzlichen Effekt exogenen Kalzitonins nicht mehr viel Raum bliebe (324). — Ob der hypo-

kalzämische Effekt des *Glukagons* für die Behandlung der Hyperkalzämie eine Rolle spielen wird, ist noch nicht abzusehen, aber wenig wahrscheinlich, da Glukagon über eine Steigerung der endogenen Kalzitoningekretion zu wirken scheint (63).

- Auch *Kortikoide* hemmen die enterale Kalziumabsorption, wahrscheinlich als direkte Antagonisten des Vitamin D. Sie verkürzen ferner die Plasmahalbwertszeit des Vitamin D. Kortikoide werden seit längerer Zeit nicht nur zur Behandlung der Hyperkalzämie bei Vitamin-D-Intoxikation, sondern auch bei malignen Tumoren und Skeletmetastasen eingesetzt. Sie sind dabei wahrscheinlich immer dann wirksam, wenn die Hyperkalzämie nicht auf einen Parathormonexzeß zurückzuführen ist (S. 192): Dosierung 50 bis 100 mg Prednison pro Tag.
- Das Ausmaß des Kalziumabfalls bei Anwendung der *extrakorporalen Dialyse* zur Behandlung der akuten hyperkalzämischen Krise hängt vom Gehalt der Dialysierflüssigkeit an Kalziumionen ab. Unserer Erfahrung nach sind die Therapieerfolge hier nicht besser als mit den beschriebenen einfacheren Maßnahmen.

#### *Zusammenfassung:*

*Zuerst muß durch ausreichende orale Flüssigkeitszufuhr (täglich 3 bis 4 l) und/oder durch intravenöse Na Cl-Verabreichung (tägl. 3 l oder mehr) eine tägliche Urinausscheidung von mindestens 3 bis 4 l gewährleistet werden.*

*Führen diese Maßnahmen nicht zu einer Senkung des Serumkalziums unter 15 mg<sup>o</sup>%, dann erst infundieren wir Phosphat.*

*Beim primären Hyperparathyreoidismus schließen wir sofort die Operation an.*

- β) Behandlung des chronischen Hyperparathyreoidismus  
 — Parathyreidektomie (inkl. postoperative Betreuung)

Die *einzige kausale* Behandlung des autonomen Hyperparathyreoidismus ist die *operative Entfernung* des zuviel Parathormon produzierenden Epithelkörperchengewebes, selbst wenn das Serumkalzium nur geringgradig erhöht ist. Allerdings sind in letzter Zeit Bedenken gegen die kompromißlose Parathyreidektomie beim tertiären Hyperparathyreoidismus angemeldet worden (S. 215).

Besteht zusätzlich noch eine *Indikation* zur operativen Entfernung von *Nierensteinen*, dann sollte auf jeden Fall *zuerst* die *Parathyreoidektomie* durchgeführt werden, weil bei umgekehrter Reihenfolge innerhalb weniger Tage sich erneut Nierensteine bilden können.

*Eine probatorische Exploration der Epithelkörperchen bei ungenügender Diagnostik ist abzulehnen* (1, 299).

Die *Parathyreoidektomie* sollte von einem *speziell erfahrenen Chirurgen* und in *unmittelbarer Zusammenarbeit am Operationstisch* mit dem *Endokrinologen* und einem in der *Epithelkörperchen- und Schilddrüsenhistologie* besonders bewanderten *Pathologen* durchgeführt werden. Das operative Vorgehen hängt mit von der Differenzierung der Epithelkörperchen im *Schnellschnitt* ab (51, 299). Diese Beurteilung ist viel schwieriger als man gemeinhin annimmt (5). Tabelle 26 zeigt, welche Epithelkörperchenbefunde zu erwarten sind.

Man findet beim primären Hyperparathyreoidismus (18, 140) nämlich nur bei 83% der Fälle *solitäre Adenome* und bei dem Rest der Patienten entweder *multiple Adenome* (4,3%) oder eine *primäre Hyperplasie aller vier Epithelkörperchen* (Tab. 26). *Aus diesem Grunde müssen bei der Operation alle vier Epithelkörperchen dargestellt werden.* Andernfalls kann es zu sog. Rezidiven kommen, wobei es sich in Wirklichkeit um belassenes autonomes hyperplastisches oder adenomatöses Epithelkörperchengewebe handelt (140). Kompliziert wird das Problem der Darstellung der Epithelkörperchen noch dadurch, daß im Normalfall zwar vier Epithelkörperchen angelegt sind, in Ausnahmefällen aber auch mehr oder weniger vorhanden sein können.

*Adenome* können von sehr unterschiedlicher Größe (0,1 bis 50 g oder mehr) sein (31). In der Mehrzahl der Fälle findet man sie in den unteren Epithelkörperchen. Sie können durch eine gelb- bis rotbraune Farbe vom Schilddrüsenngewebe unterschieden sein. Liegt ein solitäres Epithelkörperchenadenom vor, so müssen einerseits die übrigen drei dargestellten Epithelkörperchen von normaler Größe sein und sollte andererseits außerhalb der Kapsel des entfernten Adenoms ein schmaler Saum normalen Epithelkörperchengewebes nachweisbar sein (31). Von den Zellformen des normalen Epithelkörperchens findet man die helle Hauptzelle am häufigsten in Epithelkörperchenadenomen wieder, während dunkle Hauptzellen und wasserhelle Zellen sowie oxyphile Zellen seltener beobachtet werden (31, 334).

Ein *Epithelkörperchenkarzinom* (51, 131, 140) ist nur in 1,7% der Fälle (18) von primärem Hyperparathyreoidismus zu erwarten (Tab. 26). Die histologische



Diagnose ist schwierig. Da dieses Karzinom eine geringe Wachstumsgeschwindigkeit hat, kann es angebracht sein, funktionell aktive Metastasen zu entfernen (51, 313). – Gelegentlich werden auch funktionell inaktive Epithelkörperchenkarzinome beobachtet (31).

Tab. 26: Befunde der Epithelkörperchen beim primären Hyperparathyreoidismus (nach RASMUSSEN, 18)

Neoplasie	Einzelnes Adenom	83 %
	Mehrere Adenome	4,3%
	Karzinom	1,7%
Primäre Hyperplasie der vier Epithelkörperchen		11 % ?

Der primäre Hyperparathyreoidismus kann auch durch eine *Hyperplasie aller vier Epithelkörperchen* (Tab. 26) bedingt sein. Bei der Operation ist die Hyperplasie vom Adenom nach Größe und Farbe der Epithelkörperchen häufig nicht zu unterscheiden. Das ist ein Hauptgrund, warum man verlangen muß, daß bei der Operation eines Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus alle vier Epithelkörperchen dargestellt werden müssen. Ergibt die Schnellschnittuntersuchung den Befund einer Epithelkörperchenhyperplasie, so kann man drei der hyperplastischen Epithelkörperchen entfernen und die Hälfte des vierten belassen (51). Besser erscheint uns dabei jedoch wegen der Rezidivgefahr, *alle vier primär hyperplastischen Epithelkörperchen total* zu entfernen (26) und anschließend mit AT® oder Vitamin D zu *substituieren* (S. 172).

Die *Suche* nach den vier Epithelkörperchen ist insbesondere dann eine erhebliche *Gedultsprobe*, wenn *ektopische* Epithelkörperchen vorliegen, was in etwa 10% der Fälle vorkommen soll (110, 269). Da man nie ganz sicher sein kann, ob ein solitäres Adenom oder multiple Epithelkörperchenadenome vorliegen, werden zuerst die eutop am hinteren oberen und unteren Schilddrüsenpol gelegenen Epithelkörperchen dargestellt. Findet man bei diesem Vorgehen nicht alle vier Epithelkörperchen, so beginnt die Suche in der Halsregion bis hinauf zur Carotisgabel, im prävertebralen Raum und schließlich im vorderen und hinteren Mediastinum (238). Adenome der unteren Epithelkörperchen lassen sich unter Umständen durch Verfolgung von Arterienästen der A. thyroidea inferior im vorderen oder hinteren Mediastinum finden. *Erschwert* ist die Suche bei *Kropfpatienten* und bei *vorausgegangener erfolgloser Epithelkörperchensuche*. Anlaß zu Verwechslungen können auch ektopische Schilddrüsenadenome und vor allem Lymphknoten geben. Bei Kropfpatienten empfehlen wir eine *subtotale Strumaresektion*, da die Epithelkörperchenadenome manchmal auch *intrathyreoidal* gelegen sind.

Nach der Parathyreoidektomie beobachtet man ein Absinken des Serumkalziumspiegels und einen Abfall der Phosphatausscheidung im Urin. Ob dabei eine Tetanie auftritt, hängt nicht nur von dem erreichten Kalziumwert ab, sondern auch vom Gradienten des Kalziumabfalles, d. h., eine Tetanie kann auch dann auftreten, wenn das Serumkalzium von hohen präoperativen Werten schnell auf Normalwerte absinkt (S. 156). Für die supprimierten verbliebenen Epithelkörperchen bedeutet die postoperative Hypokalzämie den Reiz zur Wiederaufnahme der Parathormonsekretion. Es sollte deshalb der Serumkalziumspiegel *nicht sofort* nach der Operation durch Vitamin D und (oder) Kalzium auf normale Werte gebracht werden, da sonst die restlichen Epithelkörperchen ihre Funktion nicht mehr aufnehmen und der Patient lebenslang substituiert werden muß, obwohl bei dem Eingriff genügend Epithelkörperchengewebe belassen wurde. Die Entscheidung, ob bei der Operation nicht nur das Adenom, sondern auch die gesunden Epithelkörperchen mitentfernt wurden, läßt sich erst ungefähr 6 Wochen nach Parathyreoidektomie fällen. Liegt zu diesem Zeitpunkt immer noch eine Hypokalzämie vor, dann darf und muß mit Vitamin D oder mit Dihydrotachysterin (AT 10®) und mit Kalzium substituiert werden (S. 172).

## D. Osteomalazie und Rachitis

Unter Osteomalazie (Erwachsene) bzw. Rachitis (Kinder) versteht man eine „Knochenerweichung“, die auf einer gestörten Mineralisation von normal gebildetem Osteoid bei unveränderter Skeletmasse beruht (Abb. 38). Die Ursache des Mineralisationsblocks ist in den meisten Fällen in einem Vitamin-D-Mangel bzw. in der unzureichenden Bildung seiner aktiven Metaboliten (S. 149), viel seltener in einem Tubulusdefekt (Hypophosphatämie/ Hyperphosphaturie, sog. Vitamin-D-Resistenz, Tab. 27) zu suchen.

### 1. Osteomalazie

Als Ursachen eines Vitamin-D-Mangels (Tab. 27) kommen Mangelernährung und mangelnde Bildung von Vitamin D<sub>3</sub> in der Haut bei unzureichender Sonneneinstrahlung (pigmentierte südländische Gastarbeiter, 109), sowie die verschiedenen Malabsorptionssyndrome (67, 149) in Frage. Hierbei muß an die exkretorische Pankreasinsuffizienz, die Sprue, sowie an Zustände nach Magenresektion (14, 119) oder Gallenwegserkrankungen gedacht werden. Es überrascht nicht, daß bei mangelnder Zufuhr oder Ab-



Tab. 27: Osteomalazieformen, Versuch einer Einteilung (nach H. G. HAAS, 7)

Ohne primären Tubulusdefekt	Mit primärem Tubulusdefekt sogenannte Vitamin-D-Resistenz
Hypokalziurische Formen nach KYLE „Osteomalacia by nurture“ nach DENT	Hyperkalziurische Formen nach KYLE „Osteomalacia by nature“ nach DENT
<p>1. Vitamin-D-Mangel</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) exogen: Mangelernährung, hohes Alter, zu wenig UV-Exposition (Südländer!)</li> <li>b) endogen: Malabsorptions- syndrome bei: <ul style="list-style-type: none"> <li>— Darmkrankheiten, Sprue, Lymphabflußstauungen, nach Magen- oder Darmresektionen.</li> <li>— Pankreasinsuffizienz: Chron. Pankreatitis, Pankreaszysten, Operationen.</li> <li>— Leberaffektionen (nur schwere, langdauernde): Schwere Leberzirrhosen, langdauernder Verschluß- ikterus.</li> </ul> </li> <li>c) Mangelhafte Bildung von biologisch aktiven Meta- boliten (z. B. 25-HCC).</li> </ul> <p>2. Echte Vitamin-D-Resistenz (extrem selten).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Kongenitale, häufigere Form beim Kind.</li> <li>b) Erworbene Form beim Er- wachsenen.</li> </ul>	<p>1. Familiär-hypophosphatämische Form (Phosphatdiabetes nach FANCONI, Typ I und II nach DENT).</p> <p>2. Bei renal-tubulärer Azidose LIGHTWOOD-ALBRIGHT (Typ V und VI nach DENT).</p> <p>3. Glukosurische Form (FANCONI- Syndrom, Typ III und IV nach DENT).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Kongenitale Form mit Hyper- phosphaturie, Glukosurie und Aminoazidurie.</li> <li>b) Erworbene Form (z. B. nach Tetrazyklinverabreichung).</li> </ul>

sorption der fettlöslichen D-Vitamine auch Kombinationen mit Mangelzuständen anderer Vitamine sowie gleichzeitig eine Perniziosa vorkommen. Tetanische Symptome werden dann beobachtet, wenn zugleich eine Hypokalzämie besteht. Vor kurzem wurden auch Osteomalazien bei Behandlung mit Antikonvulsiva beschrieben: Nutr. Rev. 29, 38 (1971).

Erst in allerjüngster Zeit wird diskutiert, ob es nicht Osteomalazien gibt, die weder auf eine verminderte Bildung noch auf eine reduzierte Absorption von Vitamin D, sondern vielmehr auf eine mangelhafte Umwandlung des Vitamin D in seine biologisch aktiven Metaboliten zurückzuführen sind (Vitamin D und renale Osteodystrophie, S. 149 und 212).

Die *echte Vitamin-D-Resistenz* (7) ist sehr selten (Tab. 27).

*Beschwerden und Befunde:* Patienten mit Osteomalazie klagen häufig über diffuse „rheumatische“ Knochenschmerzen und Muskelschwäche. Frühsymptom ist meist der Fuß- und Fersenschmerz, verbunden mit Unsicherheit beim Gehen. Adduktorenschmerzen entstehen durch den Zug am Periost der Schambeinäste. Später kommen Watschelgang und Skeletdeformierungen (O-Beine, X-Beine, Kartenherzbecken, Glockenthorax) hinzu. Kreuzschmerzen lassen differentialdiagnostisch an eine Ischialgie denken.

*Röntgenologisch* findet man die erwähnten Skeletveränderungen, eine radiologische Osteoporose mit „schummeriger“ Struktur und vor allem (aber keineswegs in jedem Fall) die pathognomonischen Pseudofrakturen (Milkman-Syndrom, Loosersche Umbauzonen, Abb. 35 a, b). Diese sind oft beidseitig und symmetrisch: Prädilektionsorte sind mit abnehmender Häufigkeit die Schambeinäste, der laterale Skapularand, die Rippen, das Pfannendach, der Schenkelhals und das obere Drittel des Femurschaftes.

Die *histologischen* Befunde am Knochen – Verbreiterung der Osteoidsäume und fehlender Fluoreszenzstreifen bei der Tetrazyklinmarkierung, beides Folgen des „Mineralisationsblocks“ – werden im Anhang noch dargestellt (S. 239).

Die diagnostisch wichtigsten *Laborbefunde* sind eine erhöhte alkalische Phosphatase, niedrige Serumphosphorwerte, normale bis erniedrigte Serumkalziumwerte und eine verminderte Urinkalziumausscheidung. Wird die Urinkalziumausscheidung dagegen erhöht gefunden, dann muß man an die „hyperkalziurischen“ Osteomalazieformen, also diejenigen mit einem primären Tubulusdefekt (Tab. 27) denken (sog. Vitamin-D-resistente Osteomalazie, S. 211).

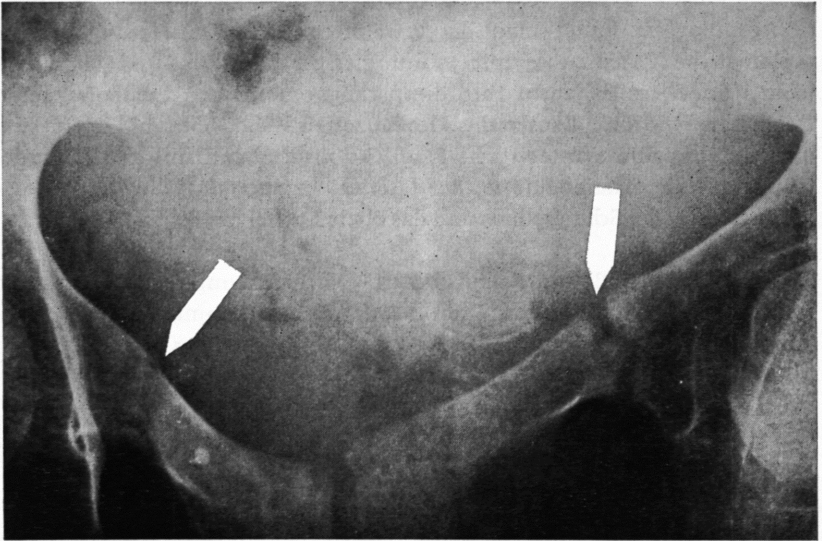
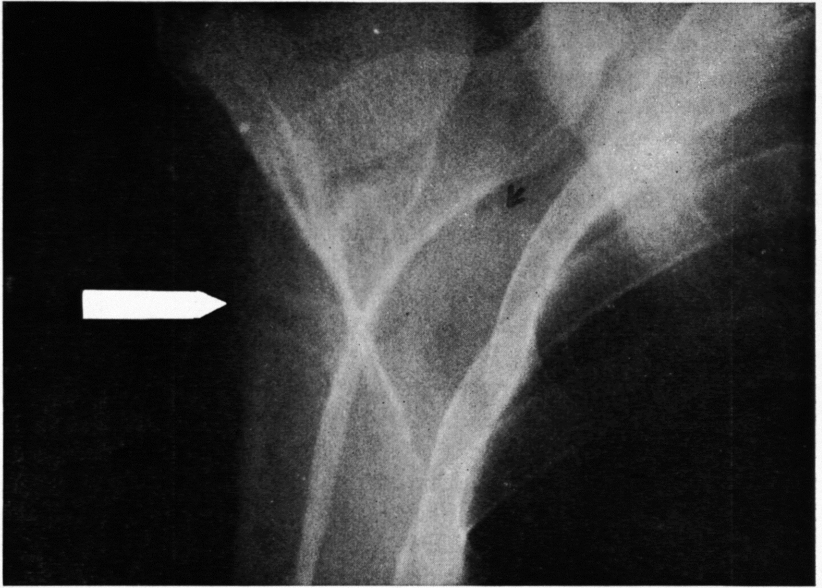


Abb. 35 a+b: Looser'sche Umbauzonen (Pfeil) und Kartenherzbecken bei Osteomalazie, (Ma., C., 46 J. Malabsorptionssyndrom nach Magenresektion, Beobachtung von PD Dr. P. BOTTERMANN, München).

Die *Behandlung* der Osteomalazie erfolgt mit Vitamin D. Bei Mangelernährung bzw. exogenem Vitamin-D-Mangel kann Vitamin D oral gegeben werden, bei Malabsorptionssyndromen ist die intramuskuläre Injektion erforderlich. Um die klinischen Symptome der Osteomalazie zu beseitigen, genügen meist  $2 \times 15 \text{ mg}$  Vitamin D i. m. im Abstand von 3 bis 6 Wochen. Je nach Grundkrankheit muß diese Behandlung u. U. in regelmäßigen, individuell auszutestenden Intervallen wiederholt werden. Als Index für die Aktivität des Krankheitsprozesses gilt die alkalische Phosphatase und die Besserung des klinischen Bildes. Die Vitamin-D-Therapie kann durch orale Kalzium-Gaben zur Vermeidung einer Rekalzifizierungstetanie ergänzt werden. Bei dieser Vitamin-D-Behandlung (ebenso wie bei derjenigen der renalen Osteodystrophie und des Hypoparathyreoidismus) muß zusammen mit der alkalischen Phosphatase der Serumkalziumwert laufend kontrolliert werden, damit eine Vitamin-D-Überdosierung (S. 196) vermieden wird.

## 2. Rachitis

Die *Ursachen* der Rachitis sind die gleichen wie die der Osteomalazie. Das *Krankheitsbild* ist in einschlägigen Lehrbüchern der Kinderheilkunde ausführlich dargestellt. Die klinischen Symptome sind: verzögerter Fontanellenschluß, Kraniotabes (Frühdiagnose?), Grünholzfrakturen, Looser-sche Umbauzonen, rachitischer Rosenkranz, Hühnerbrust, basiläre Impressionen (175), Zahnschmelzdefekte, Adynamie, Froschbauch, Obstipation und Schreckhaftigkeit.

Die *Rachitis-Prophylaxe* wird heute, sofern die Zuverlässigkeit der Eltern es erlaubt, lieber nicht mehr in Form der Vitamin-D-Stoß-Prophylaxe, sondern durch orale Verabreichung von 400 bis 500 I. E. pro Tag (184, 348) durchgeführt.

## 3. Renal-tubuläre hypophosphatämisch-hyperphosphaturische Osteomalazie und Rachitis (sog. „Vitamin-D-Resistenz“)

Selten sind die Fälle, bei denen die Osteomalazie bzw. Rachitis nicht auf einem Vitamin-D-Mangel beruht. Hierbei ist die Phosphaturie als Folge der Verminderung der tubulären Phosphatrückresorption obligat. Man faßt die Krankheitsbilder als „inborn errors of metabolism“ auf (6, 7). Fakultativ, je nach Syndrom, gesellt sich eine Glukosurie, Aminoazidurie, Hyperkaliurie, Hyperkalziurie oder eine Störung der Säureausscheidung hinzu.



Die *Differentialdiagnose* dieser Erkrankungen (Tab. 27) wurde kürzlich ausführlich dargestellt (6, 7, 237). Zu ihnen gehören:

- der Phosphatdiabetes (verminderte tubuläre Phosphatrückresorption, Hypophosphatämie),
- die renal-tubulären Azidosen und
- das Fanconi-Syndrom (Gluko-Amino-Phosphatdiabetes).

Die Vitamin-D-Resistenz ist nur relativ, sie kann mit sehr hohen Dosen Vitamin D durchbrochen werden. Im Vordergrund der Therapie steht jedoch bei Erwachsenen die Verabreichung von Phosphat (täglich etwa 2 g Phosphor).

## E. Renale Osteodystrophie

(Umfassende Übersicht über die ganze Problematik:

Divalent ion metabolism and osteodystrophy in chronic renal failure. Santa Barbara Conference, 18. 11. 1968. Arch. Intern. Med. 124, Sept., Okt., Nov., Dez. 1969)

*Unter renalер Osteodystrophie versteht man Skeletveränderungen, die durch eine chronische Niereninsuffizienz hervorgerufen werden.*

*Klinisch* stehen Knochenschmerzen im Bereich des (weichen) Thorax, der Schambeinäste und der Füße, sowie ein quälender Juckreiz im Vordergrund. Auffallend ist der häufig beobachtete Watschelgang (s. Osteomalazie). Die röntgenologischen Skeletveränderungen sind nicht einheitlich: Einzeln und kombiniert findet man Bilder, die einer radiologischen Osteoporose (Tab. 30, Abb. 38), einer Osteomalazie, einer Osteoklastose und einer Osteosklerose zugeordnet werden können. Daneben lassen sich Weichteil- und Arterienverkalkungen nachweisen.

Die *Pathogenese* der renalen Osteodystrophie (12, 71, 148, 209, 221, 251, 280, 290) ist nicht restlos geklärt. Als Arbeitshypothesen werden heute diskutiert:

1. Infolge der Niereninsuffizienz ist die Umwandlung von Vitamin D in den aktiven Metaboliten 25-Hydroxycholekalziferol (S. 149) gestört, hinzu kommt noch ein renaler Vitamin-D-Verlust. Insgesamt resultiert daraus

eine Mineralisationshemmung, eine *Osteomalazie*; die *verminderte Kalziumabsorption* im Darm mit entsprechender *Hypokalzämie* führt man neuerdings auf das Fehlen eines weiteren, in der Niere gebildeten Metaboliten des Vitamin D (244) zurück (1,25-HCC, S. 149). Als Antwort auf die Hypokalzämie wird dann vermehrt Parathormon sezerniert (*sekundärer Hyperparathyreoidismus*, Epithelkörperchen-Hyperplasie [251]), und dadurch aus dem Skelet Kalzium freigesetzt (*Osteoklastose*). Dieses Bereitstellen von Kalzium reicht jedoch nicht immer aus, den Serumkalziumspiegel zu normalisieren, weil Parathormon nur in Anwesenheit von Vitamin D seine volle Wirksamkeit entfaltet. Wird die osteomalazische Mineralisationshemmung temporär durchbrochen, dann kann es zur *Osteosklerose* kommen. — Ein analoger sekundärer Hyperparathyreoidismus kann übrigens auch beim Malabsorptionssyndrom mit endogenem Vitamin-D-Mangel (vgl. Osteomalazie, S. 207) auftreten.

2. Der durch die Niereninsuffizienz verursachte *Phosphatstau* führt zu einem entsprechenden Abfall des Serumkalziums. Folgen siehe unter 1.

3. Eine Azidose als Ursache der Skeletveränderungen wird dagegen heute mehr und mehr angezweifelt, sie scheint aber für die negative Kalziumbilanz mit verantwortlich zu sein.

Insgesamt handelt es sich also bei der renalen Osteodystrophie um ein multifaktorielles Geschehen, wobei den Störungen des Vitamin-D-Stoffwechsels und der gesteigerten Parathormonsekretion Hauptrollen zuzukommen scheinen. Die gemessenen Serumparathormonspiegel übertreffen gelegentlich diejenigen bei Epithelkörperchenadenomen weit (58, 143, 251, 275).

*Metastatische Verkalkungen* (S. 200) können dann auftreten, wenn das Kalzium-Phosphor-Produkt, in  $\text{mg}^0/\text{o}$  gerechnet, ungefähr den Wert von 70 übersteigt. Allerdings lassen sich damit nicht alle Befunde erklären. Wahrscheinlich ist noch ein zusätzlicher „Gewebefaktor“ im Spiel.

Im Vordergrund der *therapeutischen* Bemühungen stehen der Versuch, den erniedrigten Serumkalziumspiegel anzuheben, um dadurch die Parathormonsekretion zu reduzieren, und die Behandlung der „osteomalazischen Komponente“. Einigkeit über die beste Therapieform besteht bisher nicht, wahrscheinlich deshalb, weil zuverlässige prospektive Studien fehlen. So weiß man zwar, daß bei einer Inulinclearance von weniger als 25 ml/min (289) bzw. einem Serumkreatinin über 2  $\text{mg}^0/\text{o}$  (167) mit einer Kalziumab-



sorptionsstörung zu rechnen ist. Dennoch ist die Frage, ob man prophylaktisch beim Beginn einer chronischen Niereninsuffizienz (kompensierte Retention harnpflichtiger Substanzen) zur Vermeidung eines sekundären Hyperparathyreoidismus AT 10<sup>®</sup> oder Vitamin D geben soll, bisher nicht befriedigend zu beantworten.

Gegenwärtig gehen wir bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz folgendermaßen vor:

Bei Hypokalzämie und Hyperphosphatämie verabreichen wir oral Aluminiumhydroxyd als Phosphatbinder (z. B. Aludrox<sup>®</sup>, Tabl. oder Suspension, 5–10 g täglich zu den Mahlzeiten). Vorsicht! Keine magnesiumhaltigen Präparate verwenden: Gefahr der Hypermagnesiämie. Der Serumphosphor sollte unter 5 mg% absinken und das Serumkalzium entsprechend ansteigen.

Besteht jedoch trotz Normalisierung des Serumphosphors die Hypokalzämie weiter, dann erst (zuvor bei Kalzium-Phosphor-Produkt über ungefähr 70 Gefahr metastatischer Verkalkungen!) verordnen wir oral AT 10<sup>®</sup> oder Vitamin D. In der Dosierung richten wir uns dabei ausschließlich nach dem Serumkalzium. Allgemeine Faustregeln für die Vitamin-D-Dosierung sind u. E. nicht angebracht, weil die Vitamin-D-Menge auch hier individuell angepaßt werden muß. Anderenfalls besteht die Gefahr einer Hyperkalzämie bzw. von metastatischen Verkalkungen.

Weisen Knochenschmerzen (Innenseite der Oberschenkel!), weicher Thorax und eine persistierende hohe alkalische Phosphatase auf eine Osteomalazie hin, dann lassen wir in einem Abstand von 6 Wochen 15 mg Vitamin D i. m. injizieren (S. 211).

Kalzium und Phosphor im Serum müssen bei chronischer Niereninsuffizienz laufend überwacht werden, und zwar nicht nur wie erwähnt, zur Kontrolle einer Vitamin-D-Therapie, sondern auch, um rechtzeitig einen persistierenden tertiären Hyperparathyreoidismus (206) zu erfassen (S. 173) und gegebenenfalls die hyperplastischen, jetzt jedoch autonom sezernierenden Epithelkörperchen operativ entfernen zu können. Ein dringender Verdacht auf einen tertiären Hyperparathyreoidismus besteht dann, wenn eine persistierende Hyperkalzämie festgestellt wird, was beim sekundären „regulativen“ Hyperparathyreoidismus nie der Fall ist. Dieser Verdacht erhebt sich aber auch, wenn trotz Hyperphosphatämie der Serumkalziumspiegel nicht entsprechend tief, sondern normal ist. Hierbei empfehlen wir auf

jeden Fall, einen Phosphatbinder zu verordnen, um dadurch den Serumphosphatspiegel zu senken und eine eventuelle Hyperkalzämie zu „demaskieren“ (S. 187).

Die Frage der *Parathyreoidektomie* beim tertiären Hyperparathyreoidismus ist heute wieder umstritten. Auch wir sind mit der Entfernung der Epithelkörperchen hier eher zurückhaltend. Es hat sich nämlich gezeigt, daß eine Hyperkalzämie sich unter Dauerdialyse gelegentlich und nach Nierentransplantation häufig wieder zurückbildet (5).

## F. Osteoporosen und weitere Knochenstoffwechselkrankheiten

### 1. Osteoporosen

#### a) Definition und Pathophysiologie der Osteoporosen

*Unter Osteoporose im engeren Sinn versteht man ein Defizit an Knochenmasse bei qualitativ unveränderter Substanz (Abb. 38, 42). Die Reduktion der Skeletmenge geht mit einer erhöhten Knochenbrüchigkeit einher, welche die Osteoporose zu einer klinisch so bedeutsamen Erkrankung macht.*

Ob die Neigung zu Frakturen allein durch die Verminderung der Skeletsubstanz ausreichend erklärt werden kann, ist noch nicht geklärt: es wurde vermutet, daß die Bruchfestigkeit des Knochens möglicherweise auch noch durch gewisse qualitative Veränderungen der Grundsubstanz, des Kollagens und der Kristallstruktur reduziert ist (101, 204).

Bei visueller Beurteilung ist auf Röntgen-Aufnahmen bei ca. 30% der Frauen in der Menopause und bei 15% der über 70jährigen Männer eine „Osteoporose“ zu erkennen. Da die Osteoporose röntgenologisch bei Frauen etwa 5 bis 10 Jahre nach Beginn der Menopause nachweisbar wird, hat man ursprünglich die Ursache der Osteoporose ausschließlich in dem Fortfall der Ovarialfunktion gesucht. Man weiß aber heute, daß eine Osteoporose erst nach Verlust von 30 bis 50% der Skeletmasse röntgenologisch darstellbar wird. Das weist darauf hin, daß die Verminderung der Skeletmasse

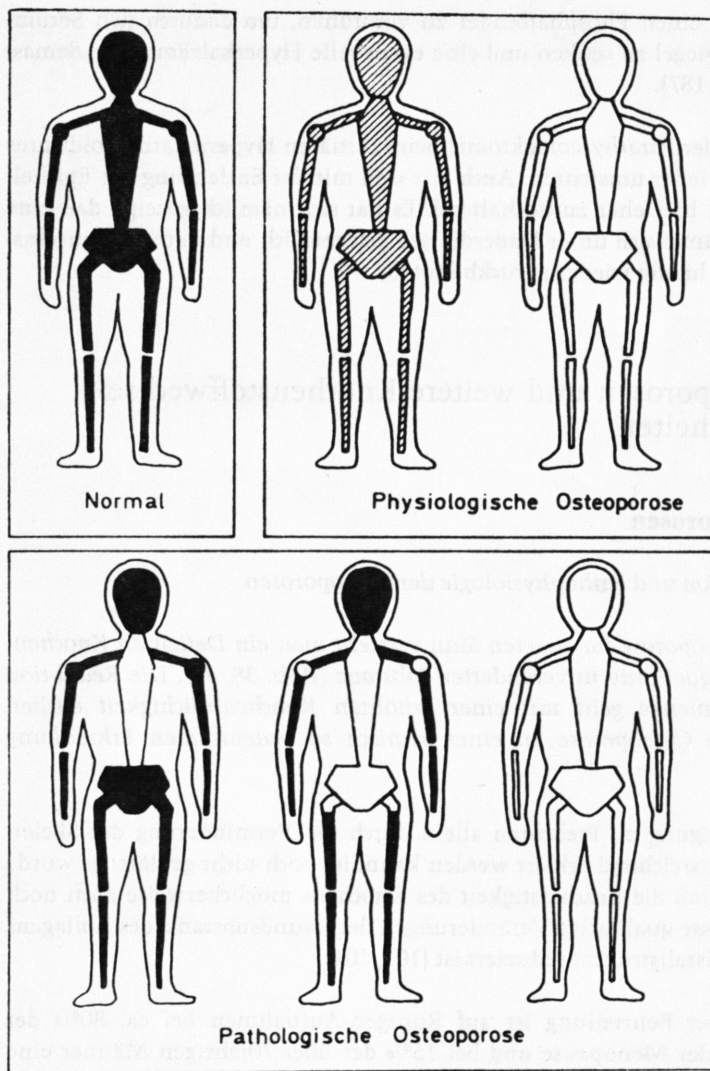


Abb. 36: Örtliche Progredienz der Osteoporose:

Physiologische Osteoporose: *synchron auftretend* (besser: Altersatrophie). Pathologische Osteoporose: *zentrifugal fortschreitend*. Aus KROKOWSKI (200).

schon vor der Menopause beginnen muß. Messungen der Knochendichte mit den verschiedensten Methoden haben ergeben, daß die Skeletmasse im Laufe des Lebens zunimmt und bei Frauen um das 30., bei Männern um das 45. bis 50. Lebensjahr das Maximum erreicht. Danach beginnt ein *physiologischer* Alterungsprozeß, der zu einem lebenslangen kontinuierlichen Nettoverlust von Knochenmasse führt. Männer verlieren in 10 Jahren etwa 5% ihrer Knochenmasse, Frauen etwa 10%. Dieser Prozeß führt zu der sog. physiologischen Osteoporose oder besser zur *physiologischen Altersatrophie* (101, 208, 246, 291). Neben diesen Alterungsvorgang tritt wahrscheinlich noch eine Störung des hormonellen Zusammenspiels: Nach Beginn der Menopause fällt ein Zügler der osteoklastären Knochenresorption, die Östrogene, aus und das Parathormon bekommt das Übergewicht (174, 213).

Der physiologische Verlust von Knochenmasse betrifft die verschiedenen Skeletanteile annähernd gleichmäßig (Abb. 36). Im Gegensatz dazu beginnt die *pathologische Osteoporose* wahrscheinlich im Bereich des *Körperstammes*; diese befällt also Wirbelsäule und Becken zuerst und breitet sich zentrifugal aus (200). Es ist wichtig, zwischen (physiologischer) Altersatrophie des Knochens und der (eigentlichen pathologischen) Osteoporose zu unterscheiden, auch wenn die bisher üblichen Routine-Untersuchungstechniken (S. 221 ff. und S. 231 ff.) diese Differenzierung im Einzelfall oft noch nicht erlauben.

Der Verlust an Skeletsubstanz verläuft möglicherweise in Schüben. Einzelne Knochenbälkchen, z.B. Wirbelspongiosa, werden dabei abgebaut. Die daraus resultierende ungewöhnliche Zug- und Druckbeanspruchung der Resttrabekel induziert über einen noch nicht genau bekannten Mechanismus — elektrische Potentiale? — einen gesteigerten Knochenanbau (291) und damit eine Verdickung der verbliebenen Knochenbälkchen („hypertrophe Knochenatrophie“, S. 240). Tritt jedoch diese *kompensatorische Reaktion* unzureichend oder gar nicht auf, dann verläuft der Knochenabbau unbehindert weiter (291). Als Folge davon ist dann nicht nur die Knochendichte der Spongiosa vermindert, sondern man findet histologisch vor allem dünne, nicht tragfähige Trabekel mit einem geringen Durchmesser. Dieser pathologische Prozeß führt dann zur klinisch manifesten Osteoporose.

*Die (pathologische) Osteoporose ist somit charakterisiert als eine Reduktion von Skeletmasse, die über die Knochenatrophie der entsprechenden Alters- und Geschlechtsgruppe hinausgeht (Tab. 28).*



Tab. 28: *Morphometrische Daten über Struktur und Umbau in der zentralen Beckenkammpongiosa bei 26 senilen Osteoporosen und 38 Normalindividuen der gleichen Altersgruppe\*. Mittelwerte ( $\pm$  Standardabweichung)*

	Normalkollektiv	Senile Osteoporosen
<b>Strukturwerte:</b>		
Volumetrische Dichte $V_v$ , %)	18,4 (4,16)	14,6 (3,46)
Spezifische Oberfläche ( $S/V$ , $\text{mm}^2/\text{mm}^3$ )	17,3 (3,31)	20,9 (3,37)
<b>Knochenresorption:</b>		
Howshipsche Lakunen total (HT, %)	7,8 (3,45)	8,5 (3,57)
H. L. mit Osteoklast (HO, %)	0,6 (0,47)	0,5 (0,41)
Osteoklastenindex (OI)	2,7 (2,17)	2,5 (2,16)
<b>Knochenanbau:</b>		
Osteoidsäume (OS, %)	18,9 (11,7)	12,7 (6,82)
Osteoblastenbelag (OB, %)	4,3 (3,43)	1,5 (1,47)

\* Nach SCHENK und MERZ (291)

Es liegt also der „pathologischen“ Osteoporose ein Mißverhältnis von Knochenanbau und -abbau zugrunde, sei es, daß bei normalem Knochenanbau der physiologische Abbau gesteigert oder daß bei normalem Abbau der kompensatorische Anbau vermindert ist (208). Ohne daß im Einzelfall jeweils geklärt ist, welche dieser beiden Möglichkeiten überwiegt, seien folgende *praktisch wichtige Ursachen* der (pathologischen) Osteoporose, welche also über die physiologische Altersatrophie des Knochens hinausgeht, herausgestellt (89, 101, 111, 202, 204, 243, 272):

Kalziummangel durch

Fehlernährung,  
verminderte intestinale Absorption,  
renalen Verlust.

Störung des hormonellen Gleichgewichtes durch

Ausfall der Sexualhormone,  
Überwiegen der Glukokortikoide (Cushing Syndrom und  
Kortikoidosteoporose).

Mangelnde körperliche Aktivität, Immobilisierung.

Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, z. B. chronische Polyarthrit.

Bei Jugendlichen gar nicht selten idiopathisch (sog. „Juvenile Osteoporose“).

*Ob diese möglichen Ursachen einer Verminderung der Skeletsubstanz, einzeln oder kombiniert, im Einzelfall zu einer (pathologischen) Osteoporose führen, hängt von der Ausgangsmenge der Knochenmasse, d. h. vom Geschlecht und Lebensalter und von dem Ausmaß der kompensatorischen Gegenregulation ab.*

#### b) Klinik der Osteoporose

Patienten kommen bei Osteoporose im allgemeinen dann zum Arzt, wenn sie Schmerzen haben. Mit der Abnahme der Knochenmasse der Wirbelsäule treten Infraktionen und Kompressionsfrakturen der Wirbelkörper auf, das Resultat sind Fisch- und Keilwirbel. Als Folge davon kommt es zur Abnahme der gesamten Körperlänge, zur Verstärkung der physiologischen Kyphose der Brustwirbelsäule (Lungenemphysem!) und zur Lordose der Lendenwirbelsäule (Abb. 37). In schweren Fällen berühren wegen der Höhenminderung der Wirbelsäule die Rippenbogen schließlich den Beckenrand.

*Praktisch wichtig ist also, daß bei allen älteren Patienten mit verstärkter Kyphose der Brustwirbelsäule, verstärkter Lordose der Lendenwirbelsäule, eventueller zusätzlicher Kyphoskoliose und äußerlich sichtbaren gürtelförmigen Hautfalten allein auf Grund des klinischen Aspektes eine Osteoporose zu vermuten ist. Diese muß dann röntgenologisch und durch weitere Untersuchungen (S. 221) gesichert werden.*

Die Osteoporose *per se* ruft keine Schmerzen hervor:

Akute Schmerzen treten beim Patienten mit Osteoporose aber bei Frakturen auf. Subkapitale Humerusfrakturen, die klassischen Ulna-, Radius- und Oberschenkelhalsbrüche und Rippenfrakturen, letztere besonders bei Bronchitikern und Asthmatikern, werden am häufigsten als Komplikationen einer Osteoporose beobachtet. Ferner werden akute Rückenschmerzen durch Wirbelfrakturen hervorgerufen, welche nicht immer röntgenologisch nach-



weisbar sind; Ursachen des Schmerzes sind dabei der begleitende Muskelhartspann und subperiostale Hämatome. Letztere können im Retroperitonealraum auftreten und führen dann u. U. zu einem transitorischen paralytischen Ileus. Querschnittssymptome auf Grund von osteoporotischen Wirbelfrakturen sind dagegen so selten, daß bei diesen neurologischen Aus-

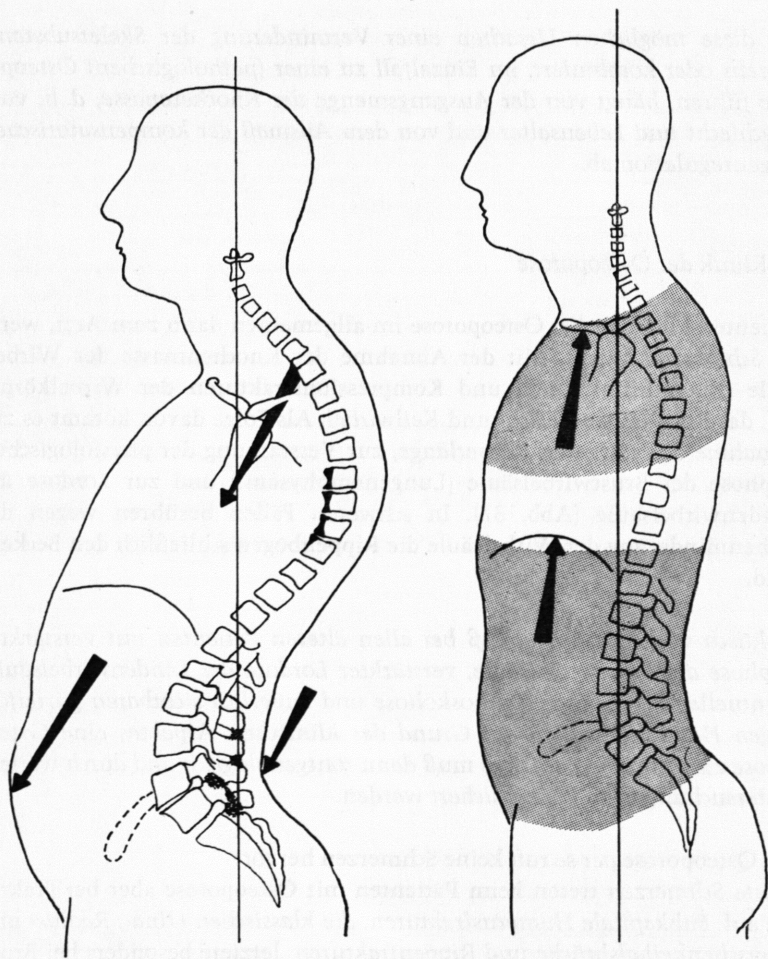


Abb. 37: Verbesserung der Körperhaltung bei Osteoporose der Wirbelsäule (links) durch Ausnützung der Ballonfunktion des Abdomens (rechts), aus DAMBACHER u. Mitarb. [101].

fällen die Regel gelten darf: keine Osteoporose, sondern Tumor (Plasmozytom, Karzinom-Metastasen). Differentialdiagnostisch ist bei radikulären oder nach caudal ausstrahlenden Schmerzen der Bandscheibenvorfall mit Ischialgie durch eine genaue neurologische und neurophysiologische Untersuchung (Elektromyogramm) auszuschließen. Es gilt dann, rasch zu klären, ob z.B. wegen Paresen oder Blasenentleerungsstörungen eine neurochirurgische Behandlung angezeigt ist, oder ob das Ischiassyndrom durch konservative Maßnahmen behandelt werden kann.

*Chronische Schmerzen* bei Osteoporose haben mehrere Ursachen. Die Beschwerden sind Sekundärfolgen der beschriebenen Frakturen oder kleinerer Deckplatteneinbrüche oder des allmählichen Zusammensinkens von Wirbelkörpern. Die vielfältigen osteoporotischen Wirbelkörperdeformierungen führen zu *Fehlbelastungen einzelner Wirbelsäulenabschnitte*. Besonders häufig findet man eine *Hyperlordose* der Lendenwirbelsäule mit Überbelastung der lumbosakralen Bewegungssegmente und sekundären Arthrosen der kleinen Wirbelgelenke. Gelegentlich werden auch eine Pseudospondylolisthesis und interspinale Gelenkbildungen zwischen den Dornfortsätzen mit arthrotischer Reaktion (sog. kissing spines oder Baastrup-Syndrom) beobachtet. Die gleichzeitige *Hyperkyphose* der Brustwirbelsäule führt dazu, daß der ganze Schultergürtel sozusagen an der Halswirbelsäule hängt (Abb. 37). Hierdurch kommt es zu Schmerzen im Bereich des Muskel- und Bandapparates der Schulter-Hals-Region.

c) *Diagnose der Osteoporose, Differentialdiagnose der Osteopathien mit verminderter röntgenologischer Schattendichte*

Der auf Grund der Anamnese und der klinischen Untersuchung entstandene Verdacht auf eine Osteoporose wird zunächst röntgenologisch abgeklärt. Die röntgenologischen Hauptbefunde sind in Tabelle 29 zusammengefaßt. Die

Tab. 29: Röntgenbefunde bei Osteoporose

---

Verminderte Schattendichte vor allem des Stammskelets
Deckplatteneinbrüche (DD. — „Schmorlsche Knötchen“)
Fischwirbel (Höhenverlust medial > lateral)
Keilwirbel (Kompressionsfraktur)
Pathologische Frakturen (Rippen, Schenkelhals etc.)

---

verschiedenen röntgenologischen Zeichen können bei ein und demselben Patienten vorkommen, obligat ist lediglich die *verminderte Schattendichte*. Auf die Bedeutung der röntgenologischen Densitometrie sei hingewiesen (S. 234).

Zur Abklärung einer Osteoporose reichen Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule allein im allgemeinen nicht aus (S. 232). Zusätzliche Aufnahmen des Schädels, des Beckens mit den oberen Dritteln der Femora, beider Hände und u. U. des Calcaneus erlauben es, andere Knochenerkrankungen mit verminderter röntgenologischer Schattendichte differentialdiagnostisch abzugrenzen (Tab. 30).

Tab. 30: *Differentialdiagnose der Osteopathien mit verminderter röntgenologischer Schattendichte, sog. „radiologische Osteoporose“*

---

(Physiologische) Altersatrophie

(Pathologische) Osteoporose

(z. B. bei Malabsorption, Hyperkalziurie, Steroidtherapie, Cushing-Syndrom, Immobilisierung, Polyarthritis, häufig bes. bei jugendlichen idiopathisch)

Osteomalazie

Skeletkarzinose und Plasmozytom

Skeletbeteiligung bei Hyperparathyreoidismus, Hyperthyreose, Diabetes mellitus

---

Ergeben klinische und röntgenologische Befunde (169) Anhaltspunkte für eine Knochenatrophie, dann müssen zur weiteren *differentialdiagnostischen Abklärung* (Tab. 30, Abb. 38) die bereits erwähnten *Stoffwechseluntersuchungen* (S. 183 ff.) durchgeführt werden. Insbesondere sind erforderlich:

- Serumkalzium und -phosphor,
- alkalische Phosphatase,
- Urinkalziumausscheidung,
- u. U. Bestimmung der Skeletkalziumretention.

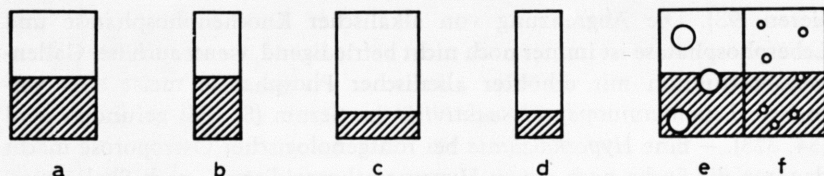


Abb. 38: Differentialdiagnose der „radiologischen Osteoporose“ nach NORDIN und KYLE aus HAAS [7].

Die Rechtecke repräsentieren die Gesamtskelettmasse, die schraffierten Flächen veranschaulichen den Mineralanteil. a) Normaler Knochen, bei dem etwas mehr als die Hälfte Mineralanteil ist; b) Osteoporose mit Reduktion der Gesamtskelettmasse; c) Osteomalazie mit normaler Knochenmasse, aber stark vermindertem Mineralanteil; d) Kombination von Osteoporose und Osteomalazie; e) normale Skelettmasse und Mineralisation, aber mit großen, makroskopisch sichtbaren Knochendefekten (z. B. Knochenmetastasen, Plasmozytom); f) normale Knochenmasse und Mineralisation mit mikroskopisch kleinen Defekten (z. B. Osteoklastose).

Erst wenn diese Untersuchungen keine eindeutige Klärung bringen, ist u. E. eine Knochenbiopsie (74, 208) indiziert (S. 236 ff.).\*

Bei der Diagnostik der Osteoporose erlauben Laboratoriumsbefunde vor allem ein Urteil über die *Aktivität* des Osteoporoseprozesses. Die Osteoporose verläuft wahrscheinlich in Schüben. Ein solcher *akuter Schub einer Osteoporose* ist durch eine erhöhte *Urinkalzium-* und *Hydroxyprolin-*ausscheidung und durch eine erhöhte *alkalische Phosphatase* (gesteigerter kompensatorischer Knochenanbau) gekennzeichnet (high turnover osteoporosis). Dabei ist die *alkalische Phosphatase* allerdings meist nur *mäßig* erhöht, während Skeletmetastasen und Osteomalazie, vor allem aber der Morbus Paget (S. 228) und andererseits Gallengangsobstruktionen zu stark erhöhten Werten der *alkalischen Phosphatase* im Serum führen. Differentialdiagnostische Probleme bestehen besonders bei malignen Tumoren, die sowohl in das Skelet, als auch in den Bereich der Gallenwege metasta-

\* Differentialdiagnostisch kommt auch die Spätform der *Osteogenesis imperfecta* in Betracht. Hier findet man eine schwere Osteoporose jüngerer Erwachsener und zahlreiche Frakturen sowie schwere Skelet deformierungen, blaue Skleren, Überstreckbarkeit der Gelenke und Schwerhörigkeit (212, 310). Die Serumkalziumwerte sind bei dieser seltenen Erbkrankheit normal.



sieren (93). Die Abgrenzung von alkalischer Knochenphosphatase und Leberphosphatase ist immer noch nicht befriedigend, wenn auch bei Gallenwegsobstruktion mit erhöhter alkalischer Phosphatase meist eine vermehrte *Leucinaminopeptidaseaktivität* im Serum (S. 188) gefunden wird (54, 323). — Eine *Hyperkalzämie* bei röntgenologischer Osteoporose macht dagegen die Suche nach einem Hyperparathyreoidismus, nach Skeletmetastasen usw. (Tab. 24 und 30) erforderlich. Die physiologische Altersatrophie selbst zeigt ja normale Kalzium- und Phosphorwerte im Serum.

#### d) Therapie der Osteoporose

##### a) Behandlung von akuten Schmerzen

Für die Prognose der Osteoporose ist es entscheidend, Patienten mit Frakturen *möglichst schnell wieder zu mobilisieren*, damit eine zusätzliche Immobilisations-Osteoporose und Muskelatrophie vermieden werden. *Frakturen der Extremitäten* sollten daher am besten so versorgt werden, daß die Patienten ihre gewohnte Aktivität beibehalten können. Patienten mit *Wirbelbrüchen* dürfen nur so lange Bettruhe einhalten, bis der akute Schmerz abgeklungen ist. Die Gefahr einer Querschnittssymptomatik bei Mobilisierung wird meist weit überschätzt.

Auch bei schwereren osteoporotischen Wirbelfrakturen wird innerhalb von 2–3 Wochen eine weitgehende Linderung des akuten Schmerzes durch *richtige Lagerung* erreicht, nämlich auf flacher, harter Unterlage mit einer weichen Obermatratze (Druckstellen). Zusätzliche Schmerzmittel und Muskelrelaxantien sind initial indiziert, um dem Kranken die aktive Bewegung zu erleichtern. Kann ein Patient z. B. wegen einer Herzinsuffizienz nicht flach liegen, so muß das Oberteil des Bettes in der Weise schräggestellt werden, daß der Drehpunkt unter dem Becken des Patienten und nicht in Höhe des thoraco-lumbalen Überganges liegt (Abb. 39). *Aktive Übungen der Muskulatur* sollten unter Vermeidung jeglichen Schmerzes von Anfang an durchgeführt werden. Dadurch wird einerseits die verspannte Muskulatur entspannt, andererseits der Muskelatrophie entgegengewirkt. Wenn die Patienten soweit schmerzfrei sind, daß sie wieder aufstehen können, so muß ihnen gezeigt werden, wie sie aus dem Bett steigen und wie sie sich wieder hinlegen sollen: zuerst auf die Seite rollen, dann in Seitenlage die Beine aus dem Bett nehmen und dann seitwärts den Oberkörper heben (Abb. 40).



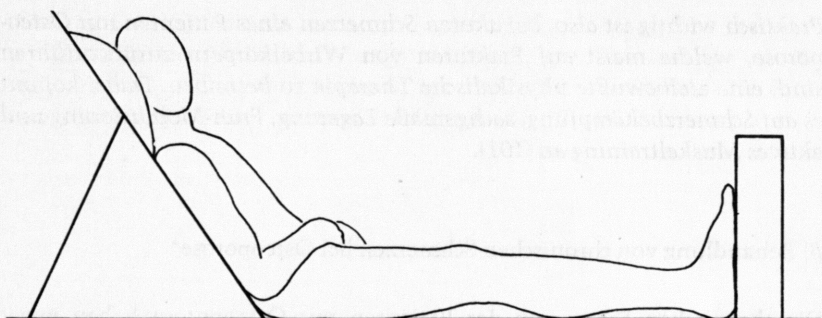


Abb. 39: Lagerung bei akutem Osteoporoseschmerz der Wirbelsäule, wenn eine flache Lagerung nicht möglich ist, aus DAMBACHER u. Mitarb. [101].

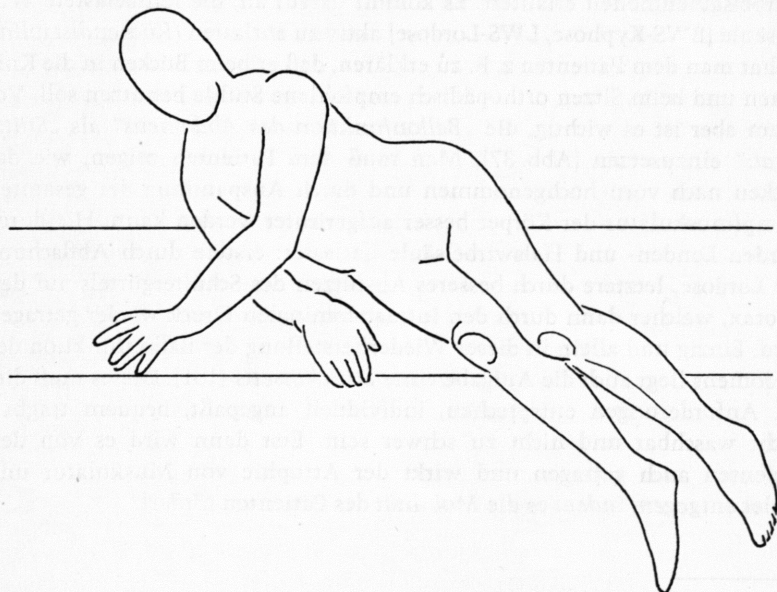
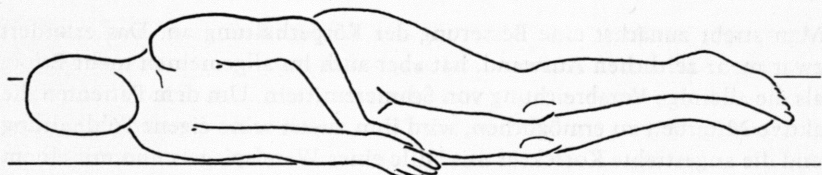


Abb. 40: Aufstehen aus dem Bett bei Osteoporose der Wirbelsäule, aus DAMBACHER u. Mitarb. [101].

*Praktisch wichtig ist also, bei akuten Schmerzen eines Patienten mit Osteoporose, welche meist auf Frakturen von Wirbelkörpern zurückzuführen sind, eine zielbewußte physikalische Therapie zu betreiben. Dabei kommt es auf Schmerzbekämpfung, sachgemäße Lagerung, Früh-Mobilisierung und aktives Muskeltraining an (101).*

### *β) Behandlung von chronischen Schmerzen bei Osteoporose\**

Die chronischen Schmerzen des Patienten mit Osteoporose haben meist mehrere Ursachen (S. 221). Auch hier sind die *physikalisch-therapeutischen* Maßnahmen praktisch von größter Wichtigkeit.

Man strebt zunächst eine Besserung der Körperhaltung an. Das erfordert zwar mehr zeitlichen Aufwand, hat aber auch im allgemeinen mehr Erfolg als die alleinige Verabreichung von Schmerzmitteln. Um dem Patienten die aktive Mitarbeit zu ermöglichen, wird ihm zuerst seine eigene Fehllhaltung und die angestrebte Korrektur mit Hilfe eines Wandspiegels und mit einem Wirbelsäulenmodell erläutert. Es kommt darauf an, die fehlbelastete Wirbelsäule (BWS-Kyphose, LWS-*Lordose*) aktiv zu entlasten (*Rückendisziplin*). So hat man dem Patienten z. B. zu erklären, daß er beim Bücken in die Knie gehen und beim Sitzen orthopädisch empfohlene Stühle benutzen soll. Vor allem aber ist es wichtig, die „*Ballonfunktion des Abdomens*“ als „*Stützorgan*“ einzusetzen (Abb. 37). Man muß dem Patienten zeigen, wie das Becken nach vorn hochgenommen und durch Anspannung der gesamten Rumpfmuskulatur der Körper besser aufgerichtet werden kann. Hierdurch werden Lenden- und Halswirbelsäule entlastet: erstere durch Abflachung der *Lordose*, letztere durch besseres Abstützen des Schultergürtels auf den Thorax, welcher dann durch den intraabdominalen Druck wieder getragen wird. Einzig und allein in dieser Wiederherstellung der Ballonfunktion des Abdomens liegt auch die Aufgabe eines *Stützkorsetts* (101). Dieses muß diesen Anforderungen entsprechen, individuell angepaßt, bequem tragbar, leicht waschbar und nicht zu schwer sein. Erst dann wird es von den Patienten auch getragen und wirkt der Atrophie von Muskulatur und Skelet entgegen, indem es die *Mobilität* des Patienten fördert.

---

\* Herrn Dr. U. STEIGER, rheumatologischer Konsiliarius, Bürgerspital Basel, danken wir für die Diskussion dieses Abschnittes.

Eine weitere Aufgabe der physikalischen Therapie ist es, durch *aktive Übungen* die gesamte Rumpfmuskulatur zu kräftigen und die Muskelverspannungen zu lösen. Bei der empfohlenen physikalischen Therapie ist es ganz entscheidend, die *Mitarbeit* des Patienten zu erreichen.

#### γ) Medikamentöse Behandlung der Osteoporose

Die bisher übliche medikamentöse Therapie mit Vitamin D, Kalzium oder Sexualhormonen ist unbefriedigend: *Vitamin D* ist nur indiziert, wenn neben einer Osteoporose eine Osteomalazie besteht. — Der Nachweis, daß *Anabolika* (13, 16, 211) zu einer Verstärkung des kompensatorischen Knochenanbaues und damit zu einer Verlangsamung des Verlustes von Skeletmasse oder sogar zu einem Wiedergewinn von Knochensubstanz führen können, ist nicht erbracht. Das gilt auch für die Zusatztherapie mit anabolen Steroiden bei Kortikoid-Behandlung (222). Allerdings werden Anabolika gelegentlich mit Erfolg zur Bekämpfung des Muskelhartspanns bei Osteoporose eingesetzt. Die Nebenwirkungen der Anabolika (z. B. Stimme bei Frauen; 293) seien in diesem Zusammenhang nicht unerwähnt. Eine hochdosierte *orale Kalziumtherapie* ist nur angebracht, wenn ein Kalziummangel (S. 222) nachweisbar ist.

Kalzium und Sexualhormone (Anabolika oder Östrogene) führen zwar bei der Altersatrophie des Knochens *vorübergehend* zu einer *positiven Kalziumbilanz*. Es ist aber bei Langzeit-Behandlung mit diesen Substanzen bis jetzt noch nie eine Verhinderung der Knochenatrophie überzeugend bewiesen worden (S. 234). Ausdrücklich sei allerdings betont, daß bei einem nachgewiesenen *Hypogonadismus* insbesondere *jugendlicher* Patienten (Teil II) eine lebenslange *Substitutionsbehandlung* mit Sexualhormonen zur Vermeidung einer frühzeitigen Osteoporose erforderlich ist.

Zur Zeit werden mehrere *neue Wege* der medikamentösen Therapie der Osteoporose erprobt (97): *Pyrophosphate* und *Phosphonate* können im Tierversuch den durch Parathormon verursachten Knochenabbau verhindern (101). *Fluorid* in hohen Dosen (z. B. 100 mg Natriumfluorid täglich), monate- oder jahrelang gegeben, führt zu einer Verbreiterung der vorhandenen Knochenbälkchen (57, 207, 278). Diese zum Teil seit Jahren (22, 57, 278) als experimentelle Therapie durchgeführte Behandlung erbrachte somit zwar ermutigende erste Ergebnisse. Eine allgemeine Empfehlung der Fluorid-Behandlung muß jedoch noch unterbleiben, da die Nebenwirkungen und

der Wirkungsmechanismus noch nicht geklärt sind. Der Forderung nach einer (allerdings viel niedriger dosierten) Fluorid-Prophylaxe der Karies kann man sich heute dagegen nur anschließen (179). Auch über die *Kalzitonin-Langzeitbehandlung* kann noch kein endgültiges Urteil abgegeben werden (82, 98, 99, 156). Es scheint jedoch, daß bei den eher seltenen Fällen von Osteoporose mit hohem Knochenumsatz eine positive Kalziumbilanz zu erreichen ist, da hier der ossäre „Kalzium-retinierende“ Effekt des Kalzitons den renalen überwiegt (S. 147).

Die Therapie der Osteoporose mit *Wachstumshormon* und mit *alkalisierenden Substanzen* (97) befindet sich noch im Stadium experimenteller Forschung.

## 2. Osteosklerosen

Die *Albers-Schönbergsche Marmorknochenkrankheit (Osteopetrose)* ist eine seltene, rezessiv erbliche Erkrankung. Sie ist durch ungenügende Osteoklasten und damit durch verminderten Knochenabbau charakterisiert. Daraus resultieren röntgenologisch dichte Knochen und eine positive Kalziumbilanz. Die klinischen Zeichen sind Skeletdeformierungen, Frakturneigung, Kleinwuchs, Anämie, Thrombopenie und extramedulläre Blutbildung (Hepatosplenomegalie). Die Serumkalziumwerte sind normal, die saure Serumphosphatase soll erhöht sein (92).

Eine *Osteosklerose*, d. h. eine röntgenologisch vermehrte Schattendichte des Knochens kann beobachtet werden bei Hypoparathyreoidismus (S. 164), Vergiftungen mit Fluorid oder Blei, ferner bei osteoplastischen Tumormetastasen und im Rahmen der renalen Osteodystrophie (S. 213).

## 3. Morbus Paget

Beim *Morbus Paget* handelt es sich um eine *lokalisierte* Steigerung des Knochenumbaus, also nicht um eine metabolische Osteopathie im engeren Sinne; daß aber eine Störung des Knochenstoffwechsels mitbeteiligt ist, kann heute nicht sicher ausgeschlossen werden. Röntgenologisch besteht ein Nebeneinander von osteolytischen und osteoplastisch-dichten Strukturen. Neben einer Vergrößerung der Trabekelstruktur fällt eine Verdickung der Corticalis auf. Das histologische Bild wurde als Mosaikstruktur gekenn-



zeichnet. Auffällig sind vor allem schon äußerlich erkennbare Verdickungen und Deformierungen einzelner Knochen (Leontias cranii, Säbelscheiden-tibia). Die Serumkalziumwerte sind normal, außer bei Immobilisation (Tab. 24). Charakteristisch sind sehr hohe Werte der alkalischen Serumphosphatase. In den erkrankten Knochenabschnitten besteht eine stark gesteigerte Durchblutung; bei ausgedehntem Knochenbefall können die arteriovenösen Anastomosen zu einer hyperzirkulatorischen Herzinsuffizienz führen. Gelegentlich wird eine sarkomatöse Entartung beobachtet. Die Ätiologie dieses Leidens ist unbekannt, genetische Faktoren werden diskutiert (127). Vorläufige Ergebnisse der Behandlung des M. Paget mit Kalzitonin (62, 157, 349), Phosphonaten oder Mithramycin (287) bei Knochenschmerzen sind noch nicht abschließend zu beurteilen.

#### 4. Anhang: Klinische Bedeutung des Kalzitons (155, 156)

##### a) Kalzitoninmangel und Hyperkalzitonismus beim Menschen

###### a) Kalzitoninmangel

Eine hyperkalzämische Belastung wird nach *Strumaresektion* oder *Radiojodtherapie* der Schilddrüse (S. 57, 168) langsamer kompensiert. Ob dies auf eine fehlende oder ungenügende Kalzitoningegenregulation zurückzuführen ist (294, 302), kann nicht entschieden werden, da die hierfür erforderlichen Bestimmungsmethoden des Kalzitons noch nicht empfindlich genug sind. Im übrigen scheint das Hormon beim Erwachsenen nicht die früher angenommene wichtige *physiologische* Rolle zu spielen (156).

###### β) Hyperkalzitonismus

Es ist heute erwiesen, daß der *Pseudohypoparathyreoidismus* auf einer echten Parathormon-Resistenz und nicht auf einer Mehrsekretion von Kalzitonin beruht (S. 170).

Die Zusammenhänge zwischen *Osteopetrose* und Kalzitonin werden noch diskutiert.

Das *medulläre Schilddrüsenkarzinom* (C-Zellen-Karzinom, amyloidhaltig), das sich aus den parafollikulären Zellen entwickelt, enthält reichlich Kalzitonin (83, 91, 230, 317). In diesen Fällen ist auch im Serum eine erhöhte Kalzitoninaktivität nachweisbar. Eigene Beobachtungen zeigten bis auf das



Tausendfache erhöhte Plasmawerte (156). Die Patienten klagen meist über Knochenschmerzen und geben häufig vermehrten Stuhlgang oder Durchfälle an. Nur bei einer Minderzahl von Kranken beobachtet man eine Hypokalzämie, bei der Mehrzahl ist das Serumkalzium normal oder sogar erhöht (Knochenmetastasen!). Auffallend sind die Schwankungen des Serumkalziumspiegels.

Das C-Zellen-Karzinom wird auch im Rahmen des Wermer-Syndroms (Teil III, S. 79) beobachtet, wie die Untersuchung von Familien mit gehäuftem Auftreten dieses Karzinoms zeigt (325). Hier ist dann die Kalzitoningbestimmung im Serum für die Frühdiagnose von erheblicher Bedeutung.

#### *b) Therapeutische Anwendung von Kalzitoning*

Bei Hyperkalzämie ist bereits mit einer erhöhten endogenen Kalzitoningsekretion zu rechnen. Zur Behandlung der *Kalziumintoxikation* scheint es daher a priori nicht sehr geeignet. Sein Effekt ist in diesen Fällen auch ungenügend (S. 203): Mit einer einmaligen Injektion oder Infusion (auch von synthetischem menschlichem Kalzitoning) läßt sich das Serumkalzium nur um 1 bis 2 mg/100 ml senken (95, 152).

Die Berichte über die Erfolge von längerdauernder Kalzitoningapplikation bei *Osteoporosen* (S. 228) sind widersprüchlich: ausführliche Zusammenstellung (156). Wir selbst konnten eine positive Kalziumbilanz nur bei einer jungen Patientin mit erhöhtem Knochenumsatz erzielen, bei drei über 50 Jahre alten Patientinnen blieb die Kalziumbilanz unverändert, wir beobachteten sogar einen Anstieg der Urinkalziumausscheidung (100). Erst Langzeitstudien an einem möglichst homogenen Patienten-Kollektiv werden Klarheit über den Wert oder Unwert der Kalzitoningtherapie bei Osteoporose bringen.

Am aussichtsreichsten scheint die Behandlung mit Kalzitoning bei *Morbus Paget* (S. 229) zu sein. Hier reagiert vor allem der Schmerz günstig auf Kalzitoningaben. Das Serumkalzium, die Kalziumausbaurate aus dem Skelet, die massiv gesteigerte Hydroxyprolinausscheidung und die hohen alkalischen Phosphatasewerte fallen (bei ausgedehntem Skeletbefall) ab (62).

## G. Methodischer Anhang

### 1. Die röntgenologische Untersuchung des Skelets\*

#### a) Die Aussagekraft konventioneller Röntgenbilder bei der Beurteilung von Skeleterkrankungen

Die konventionelle Röntgentechnik hat trotz zunehmender Verwendung von Isotopen und Verbesserung der Stoffwechseluntersuchungen ihre dominierende Stellung in der Diagnostik der Skeleterkrankungen beibehalten, da sie am schnellsten einen zumindest näherungsweisen Überblick über das Skelet verschaffen kann.

Meist lauten die *Fragestellungen*:

Liegt eine *Skeleterkrankung* vor (z. B. eine Osteoporose)?

Wieviele *Skeletbezirke* sind bereits erfaßt (z. B., hat die in der Wirbelsäule beginnende Osteoporose schon auf die peripheren Knochenanteile übergreifen)?

Wie stark *ausgeprägt* ist die Skeleterkrankung (Veränderung der Knochendichte und der Form; liegen z. B. Fisch- oder Keilwirbel vor)?

Bei *Kontrollaufnahmen*:

Haben die Veränderungen *zugenommen*?

Ist eine *lokale* Symptomatik festzustellen?

Aufhellungen, Verschattungen (z. B. osteoklastische oder -plastische Metastasen),

Frakturen (Schenkelhals, Wirbel, Radius und Ulna bei Osteoporose), Loosersche Umbauzonen bei Osteomalazie,

Zysten beim Hyperparathyreoidismus,

Subperiostale Usuren der Corticalis der Mittelphalangen der Metacarpalia beim Hyperparathyreoidismus.

---

\* Herrn Oberarzt Dr. A. RÖSLI, Basel, und Herrn Oberkonservator Dr. J. KLEMM, München, danken wir für die Diskussion dieses Abschnittes und für die Überlassung von Röntgenaufnahmen.

Um diese Fragen zuverlässig, aber doch mit einem *Minimum an Aufwand* beantworten zu können, lassen wir folgende Röntgenbilder anfertigen:

*Schädel seitlich*

*Lendenwirbelsäule seitlich*

*Becken mit Oberschenkeln.* Hierdurch werden zusätzliche Aufnahmen der Femora zur Feststellung von Looserschen Umbauzonen bei Osteomalazie überflüssig. Der bei diesem Bildausschnitt „abgeschnittene“ Teil der Lendenwirbelsäule kann mit der LWS-Aufnahme viel besser beurteilt werden.

*Beide Hände a. p.* Möglichst Materialprüfungsfilme verwenden! Dann kann sicher beurteilt werden, ob subperiostale Usuren (Hyperparathyreoidismus) vorhanden sind, oder ob der Knochenabbau schon so weit fortgeschritten ist, daß die Compacta der Phalangen verschmälert oder aufgesplittert = „spongiosiert“ erscheint (Abb. 33).

Diese Aufnahmen halten wir für eine übersichtsmäßige Beurteilung für ausreichend, aber auch für unbedingt erforderlich.

Andere Autoren verwenden für die Feststellung einer peripheren Osteoporose auch eine seitliche Aufnahme eines Calcaneus. Der Calcaneus besitzt nämlich einen hohen Anteil an Spongiosa, so daß ein Übergreifen der Entkalkung auf die Peripherie frühzeitig in seinem Zentrum erkannt werden kann.

Häufig werden auch routinemäßig die Lamina dura, also die Corticalisbegrenzung der Zahnalveolen, geröntgt, mit der Fragestellung, ob ein primärer Hyperparathyreoidismus vorliegt. Untersuchungen von BRABAND (68) haben gezeigt, daß der Schwund der Lamina dura nicht für einen Hyperparathyreoidismus typisch ist, sondern auch beim Cushing-Syndrom, bei der Osteomalazie und bei Neoplasien vorkommen kann. Cave: Zahnprothesenträger haben keine Lamina dura mehr!

Die Röntgenserie von DENT (106) umfaßt noch zusätzlich eine Thoraxaufnahme, beide Knie (zur Feststellung der peripheren Ausbreitung eines Knochenabbaues) und eine Abdomen-Leeraufnahme, um eine Nephrokalzinose und schattengebende Nierensteine zu erfassen.

Die Aussagekraft von Röntgenaufnahmen des Skelets wird jedoch durch folgende Faktoren stark eingeschränkt:

- durch die *Aufnahmetechnik*,
- durch die *visuelle Beurteilung der Röntgenaufnahmen*.

### *a)* Zur Aufnahmetechnik

Es gelingt leicht, denselben Skeletabschnitt durch Verwendung harter Strahlen „osteoporotisch“ und weicher Strahlen „sklerotisch dicht“ erscheinen zu lassen. Röntgenaufnahmen des Skelets sollten also, soweit irgendwie möglich, standardisiert werden, um bei der Beurteilung eine Irreführung durch aufnahmetechnische Unterschiede auszuschließen, ferner, um für die Verlaufskontrolle über größere Zeiträume hinweg vergleichbare Bilder zu erhalten. Zur Standardisierung empfehlen wir folgende Maßnahmen, die zwar einfach klingen, aber die Aussagekraft von Röntgenbildern ganz wesentlich verbessern können:

Sind mehrere Röntgenapparate vorhanden, für Skeletaufnahmen immer den gleichen verwenden, Problem: Alterung der Röhren!

Die Röntgenröhre sollte immer gleich temperiert sein, also Skeletaufnahmen nicht einmal zu Beginn und dann am Ende eines Röntgenprogrammes anfertigen.

Spannung und Stromstärke für jeden Patienten optimal individuell anpassen und dann bei weiteren Verlaufskontrollen diese Einstellung beibehalten. Da jedoch häufig bei Kontrollaufnahmen die früheren Bilder nicht gerade zur Hand sind, für Skeletaufnahmen „Expositionskarte“ für jeden Patienten anlegen. — U. U. können durch eine leistungsfähige funktionierende Belichtungsautomatik viele Fehlerquellen ausgemerzt werden.

- Abstand Fokus zu Film nicht ändern.
- Immer gleich zentrieren.
- Kopf-Fußende am Röntgenplatz nicht vertauschen.
- Immer die gleichen Filme verwenden und gelegentlich selbst mit einem Phantomtest kontrollieren; sich nicht unbedingt auf die Angaben der Herstellerfirma verlassen. Immer die gleiche Filmkassette mit fixierter Verstärkerfolie verwenden.
- Möglichst automatisch entwickeln (Temperatur!), Vorsicht beim Wechseln des Entwicklers.

### *β)* Zur visuellen Beurteilung der Röntgenaufnahmen

Wie sehr die Beurteilung durch ein und denselben Untersucher schwankt, konnte WAGNER (340) zeigen: Drei verschiedenen Untersuchern waren 360 Röntgenbilder mit der Frage vorgelegt worden, ob eine Osteoporose vorliege. Nach acht Tagen beurteilten die gleichen Untersucher die gleichen Röntgenbilder in 20% anders. Ähnlich entmutigend sind auch die Angaben von HURXTHAL (176). Wenn schon die „Diagnose“ einer Osteoporose derart subjektiv gefärbt sein kann, um



wieviel mehr müssen dann alle bisherigen Untersuchungen über den Therapieerfolg bei Osteoporose, die sich auf die visuelle Auswertung routinemäßig angefertigter Röntgenbilder stützen, mehr als kritisch beurteilt werden.

So wird verständlich, daß intensiv nach Methoden gesucht wird, die es erlauben, von der subjektiv-visuellen Beurteilung abzugehen und die Knochendichte *quantitativ* zu erfassen, um damit:

- die Entkalkung des Skelets *früher* als mit den bisherigen Methoden zu diagnostizieren: Visuell können röntgenologische Veränderungen erst dann erkannt werden, wenn die Entkalkung des durchstrahlten Gewebes mindestens 30–40% (LWS) bzw. 7–10% (Hand) beträgt (Zusammenfassung der Literatur: 19, 331). Es ist dann aber bereits so viel Knochensubstanz geschwunden, daß die Wirbelkörper gleich dicht wie die Zwischenwirbelscheiben erscheinen (wichtiges praktisches Osteoporose-Zeichen!).
- ein *Fortschreiten* der Skeleterkrankung zuverlässig zu erfassen,
- endlich *Erfolg* oder Mißerfolg medikamentöser *Therapie* zu *objektivieren*.

#### *b) Methoden zur quantitativen Erfassung einer Skeletdemineralisation*

Zusammenfassende kritische Übersichten: THIEMANN (331) und MEISSNER (224):

Messung der Compacta von Röhrenknochen und Analyse der Formveränderungen von Wirbelkörpern: Clavicula (35), Finger, Femur, Lendenwirbelkörper (115, 128, 241).

Direkte Bestimmung des Mineralsalzgehaltes im untersuchten Skeletabschnitt (Densitometrie): quantitative röntgenologische Bestimmung durch Bezug der Filmschwärzung auf Vergleichskörper (168, 339) oder Messung der Schwärzungsdifferenz von zwei unterschiedlich harten Aufnahmen, sogenannte Doppelstrahlmethode (142, 199, 201), sowie direkte Absorptionsmessung der Strahlung von Isotopen:  $^{125}\text{Jod}$  (64, 65, 298, 316) oder Ultraschallverzögerung (279).

Überblickt man die angeführten wichtigsten *densitometrischen Methoden*, dann ist — abgesehen von der Detailkritik — folgendes zu beachten:

1. Drei Parameter müssen streng auseinandergehalten werden:



- a) Reproduzierbarkeit  
Sie gibt an, um wieviel wiederholte Einzelmessungen des gleichen Skeletbezirks voneinander abweichen.
  - b) Richtigkeit  
Abweichung des densitometrisch ermittelten Mineralgehaltes vom chemisch-analytisch ermittelten.
  - c) Streubereich der Normalwerte einer bestimmten Alters- und Geschlechtsgruppe.
2. SORENSEN und CAMERON [316] geben für ihre Isotopen-Methode eine Reproduzierbarkeit von  $\pm 2\%$ , HEUCK [10] für die vergleichende Filmschwärzung eine Richtigkeit (s. o.) von weniger als  $10\%$  und KROKOWSKI für die Doppelstrahlmethode eine solche von  $\pm 4\%$  an. Demgegenüber zeigen jedoch die Streubereiche der Normalwerte ganz erhebliche Abweichungen vom Mittelwert. Bei den Methoden, die die Dichte an peripheren Skeletanteilen messen, betrugen die Abweichungen vom Mittelwert der betreffenden Alters- und Geschlechtsgruppe (2s-Bereich) bis zu  $35\%$ , die entsprechenden Werte an der Wirbelsäule zeigten jedoch nur einen Streubereich von  $\pm 10\%$  [224].

Zusammenfassend zeigen die Daten, daß auch bei guter Reproduzierbarkeit und ausreichender Richtigkeit Normalwerte, gemessen an peripheren Skeletanteilen, wesentlich stärker schwanken (berufliche Belastung?, konstitutionell?) als diejenigen, die an der Wirbelsäule gemessen werden. Daraus folgt: Für Verlaufskontrollen an einzelnen Patienten (Patient dient als seine eigene Kontrolle) sind die peripheren Methoden am geeignetsten. Als derzeit beste gilt die Messung der Absorption monochromatischer radioaktiver Strahlung (s. o.); für die Frühdiagnose scheint die Dichtemessung an der Wirbelsäule mit der Doppelstrahlmethode von KROKOWSKI [142, 201, 208] noch am verlässlichsten zu sein, da hier nach den Angaben der Autoren der Streubereich der Normalwerte geringer ist.

Es soll aber deutlich betont werden, daß leider keine der angeführten Methoden u. E. schon so weit entwickelt ist, daß sie, im täglichen Routinebetrieb eingesetzt, entsprechend den angeführten Kriterien überall gute Meßergebnisse erbringt.

## 2. Die histologische Untersuchung des Knochens\*

Der Wunsch, einen besseren Einblick in den Knochenan-, -ab- und -umbau zu bekommen und diesen auch quantitativ, nicht nur subjektiv, beurteilen zu können, hat in den vergangenen 15 Jahren die Entwicklung neuer Methoden

- zur Entnahme von Knochen aus dem Skelet und
- zur Verarbeitung des Materials sowie
- zur Beurteilung von Knochenproben

beschleunigt.

### a) Die Entnahme von Knochenmaterial

Die Beteiligung des Skeletsystems an generalisierten Stoffwechselprozessen betrifft zwar beide, die Compacta und die Spongiosa, früher und intensiver jedoch die Spongiosa, da sie die größte Oberfläche besitzt. Am besten einer Biopsie zugänglich ist die Spongiosa des Beckenkamms. Knochenproben werden deshalb meist an dieser Stelle entnommen. Nur bei speziellen Fragestellungen wird chirurgisch ein 3–5 cm langes Stück der 7. Rippe in der Axillarlinie entfernt: Knochenmaterial aus dem Beckenkamm läßt vor allem die Spongiosa, Material aus den Rippen die Compacta gut beurteilen.

Die zur Entnahme von Knochenmaterial aus dem Beckenkamm gebräuchlichen *Methoden* wurden übersichtlich von LOZANO-TONKIN (218) dargestellt. Prinzipiell können

- einzelne Knochenbröckel aus dem Beckenkamm gemeißelt werden,
- ein Trephin mit einem Hammer eingeschlagen und dadurch ein Zylinder gestanzt werden, BARTELHEIMER (47, 218),
- mit einem Hohlbohrer größere Zylinder herausgefräst werden, BURKHARDT (73, 74).

---

\* Herrn Dr. A. J. OLAH und Herrn Prof. R. K. SCHENK (Knochenforschungsgruppe Basel) sowie Herrn PD. Dr. H. P. VITALI danken wir für ihre Mithilfe bei der Abfassung dieses Kapitels, Herrn PD. Dr. H. P. VITALI (Frankfurt) zusätzlich noch für die Überlassung der histologischen Abbildungen.

Wichtig ist, daß das Material für die morphometrische Auswertung genügend groß, unzerstört, nicht seitlich gequetscht und nicht gestaucht ist. Ferner muß die Biopsiemethode ungefährlich und leicht durchführbar sein, um Verlaufskontrollen durchführen zu können.

Wir selbst verwenden seit Jahren die Methode von BURKHARDT\* (73, 74): Ein elektrisch angetriebener Hohlbohrer fräst einen Knochenzylinder, der dann mit einer kleinen Hohlzange aus dem Beckenkamm gelöst wird. Diese Methode ist sicher aufwendiger und wohl auch schwieriger als die von BARTELHEIMER (47) und u. E. nicht für die ärztliche Sprechstunde geeignet; sie kann jedoch an jeder internistischen Abteilung eines Krankenhauses ohne Beiziehung eines Chirurgen durchgeführt werden. Gelegentlich bereitet es Schwierigkeiten, den Fräser in die richtige Richtung zu führen, d. h., so daß er in die Tiefe des knöchernen Beckens eindringt und nicht seitlich an der Beckenfläche austritt. Diese Zylinder sind dann wesentlich kürzer und enthalten meist nur einen geringen Anteil an Spongiosa.

Vorteil dieser Methode: Sie liefert genügend und einwandfreies Material (Abb. 41, 42) (4 mm breite und 10–17 mm lange Zylinder), so daß eine verwertbare morphometrische Aussage (Tab. 28) möglich ist. Patienten, bei denen bereits mit einer Methode, bei der gehämmert werden mußte, Knochen entnommen worden war, empfinden den Lauf des Fräasers als weit weniger unangenehm als das Hämmern. Mit der Methode von BURKHARDT ist es möglich, ohne wesentliche Belästigung des Patienten mehrmals Knochenbiopsien durchzuführen.

#### *Hinweise:*

Biopsien nicht im Bett durchführen, sondern die Patienten auf einem Untersuchungstisch so etwas seitlich lagern, daß der Beckenkamm gut zu tasten ist. Wir verwenden einen Operationstisch. Vorteil: er kann hochgestellt werden, der Untersucher muß dann nicht in gebeugter Haltung arbeiten. Als Anästhetikum hat sich uns Hostacain-spezial® sehr gut bewährt. Wichtig: Nicht nur das Periost des Beckenkamms infiltrieren, sondern auch die entsprechenden Seitenflächen des Beckens. Berührt nämlich gegen Ende des Präsevorganges der Bohrkopf von innen die Compacta oder durchbricht er sie, dann trifft er auf nicht anästhesiertes Periost der Beckenschaufeln! Während der Infiltration mit dem Anästhetikum kann man mit der Kanüle den Beckenkamm abtasten und sich so ein Bild von seiner Form machen.

---

\* Wir möchten hier Herrn Prof. Dr. R. BURKHARDT, München, danken, daß einer von uns (M.A.D.) die Technik der Myelotomie bei ihm erlernen durfte.

Bei sehr dünnen Patienten empfiehlt es sich, den Hautschnitt nicht auf den Beckenkamm, sondern etwas seitlich zu legen, da die Haut beim Wundverschluß sonst unter Spannung geraten und es dann zu Nekrosen und einer sekundären Heilung kommen kann. Nach dem Herauslösen des Knochenzylinders den Bohrkanaal mit Topostasin-Kegeln® tamponieren! Bevor wir die Wunde verschließen, „komprimieren“ wir mit der Hand ungefähr 5–10 Minuten. Zur Verhütung einer Nachblutung verwenden wir keinen Sandsack, sondern eine straff angelegte Bauchbinde, da der Druck des Sandsackes auf die Wundklammern oft mehr Schmerzen als die Wunde selbst bereitet. Zur Bekämpfung der Nachschmerzen verabreichen wir den Patienten für die folgende Nacht 1–2 Suppositorien Novalgin®. Nur die wenigsten Patienten verlangen nach zusätzlichen Medikamenten.

Ambulante Biopsien führen wir nicht durch. Jeden Patienten behalten wir noch die Nacht nach der Biopsie im Spital, einmal, um eventuell auftretende Schmerzen stillen zu können, zum anderen, um Nachblutungen zeitig zu erkennen.

#### *b) Die Verarbeitung des entnommenen Knochenmaterials*

Eine differenzierte, *morphometrische* Auswertung ist nur an unentkalkten Präparaten möglich,

- weil es hier zu keiner Schrumpfung des Präparates kommt,
- weil die Tetrazyklinmarkierung zur Erkennung der Mineralisationsfront sichtbar bleibt,
- und weil Osteoid gegenüber dem verkalkten Knochenanteil deutlich abgesetzt ist.

Ferner können von den Präparaten Mikroradiographien angefertigt werden.

Die Herstellung *unentkalkter* Präparate wurde ausführlich von SCHENK (292), VITALI (23) und BURKHARDT (73) beschrieben.

*Prinzip:* Nach der Fixierung in Alkohol kann eine sog. Stückfärbung durchgeführt werden, d. h. der Knochenzylinder wird als Ganzes durch die mit dem gewünschten Farbstoff versetzte Alkoholreihe geführt. Dann wird das Präparat in Kunststoff (Metacrylat) eingebettet. Nach Abschluß des Härtingsprozesses können dann von den Blöcken 4–5  $\mu$  dicke Präparate mit einem Spezialmikrotom abgeschnitten (und ggf. jetzt erst gefärbt werden: Schnittfärbung) oder dickere Präparate (rund 100  $\mu$ ) abgesägt und dann mit Schleifpapier auf die gewünschte Dicke von 10–30  $\mu$  gebracht werden. Diese Dünnschliffe lassen sich mit Röntgenstrahlen durchstrahlen und der so entstandene Röntgenfilm mit dem Mikroskop auf Verteilung und Dichte von Knochenmineral prüfen: *Mikroradiographie*



(170, 182). Ideal ist, wenn vom gleichen Präparat ein Mikrotomschnitt und ein Knochenschliff angefertigt werden, weil ersterer zur Beurteilung der Zellen, letzterer zur Beurteilung der Hartschubstanz besonders geeignet ist.

#### *Tetracyclinmarkierung:*

Die Bildung von Apatit-Kristallen im Bereich des neugebildeten Osteoids findet an der sog. Mineralisationsfront statt. Sie zeigt also die Grenze zwischen unverkalktem Osteoid und verkalktem Knochengewebe an. Hier in dieser Zone wird oral oder intravenös appliziertes Tetracyclin eingelagert; im ultravioletten Licht leuchtet es dann als Fluoreszenzstreifen auf. Diese sog. Tetracyclinmarkierung wurde von RALL und MILCH erstmals beschrieben (231).

Je nach der gewünschten Breite des Markierungsbandes werden ein bis drei Tage lang je 1–2 g Tetracyclin verabreicht. Entnimmt man dann ungefähr drei Tage danach Knochenmaterial, dann findet man eine klare Marke und nicht nur eine diffuse Fluoreszenz.

Werden durch mehrfache Tetracyclingaben mehrere Marken gesetzt, dann kann der zwischen den beiden Marken gelegene Knochenstreifen ausgemessen und so die Geschwindigkeit der Mineralisation quantitativ erfaßt werden (pro Tag rund 1  $\mu$ ).

Ferner liefert die Tetracyclinmarkierung wertvolle diagnostische Hinweise: Bei *Osteomalazie* und *Rachitis* kann die gestörte Mineralisation daran erkannt werden, daß drei bis fünf Tage nach der Markierung entweder gar kein oder nur sehr wenig Tetracyclin an der Grenze zwischen unverkalktem Osteoid und verkalktem Knochen eingelagert ist (S. 209).

#### *c) Die histologische Auswertung von Knochenmaterial*

In den letzten Jahren ist die „beschreibende“ Beurteilung von histologischen Knochenpräparaten durch eine objektive Messung ersetzt worden, die sog. *Morphometrie*. Voraussetzung war jedoch die geschilderte Verbesserung der Entnahmetechnik und der Verarbeitung der Knochenproben.

Die quantitative Erfassung der einzelnen histologischen Meßgrößen (23, 208, 227, 228, 229, 291, 292) hat für die Diagnostik eine große Bedeutung. Es



müssen Normalwerte einzelner Alters- und Geschlechtsgruppen aufgestellt und Einzelbefunde als physiologisch oder pathologisch klassifiziert werden (Tab. 28).

Die beiden wichtigsten Gruppen von histologischen Parametern geben Aufschluß einmal über die *Knochenstruktur*, zum anderen über den zellulären *Knochenumbau*.

#### a) Strukturparameter

Sie informieren über die Dichte des Knochens, ferner über die Oberfläche und das Volumen der einzelnen Knochenbälkchen: Ein Testnetz wird in das mikroskopische Bild eingespiegelt und mit seiner Hilfe die Begrenzungslinien und die Flächen des zweidimensionalen histologischen Knochenschnittes errechnet. Daraus können dann Oberfläche und Volumen der Knochenbälkchen mathematisch abgeleitet werden. Diese Methoden erlauben es, z. B. eine (physiologische) Altersatrophie von einer (pathologischen) Osteoporose zu unterscheiden (S. 217).

#### Zur Erinnerung (15):

Der Knochen besteht aus Zellen, Grundsubstanz und Bindegewebsfasern; die Apatit-Kristalle werden den kollagenen Fibrillen angelagert. Liegen diese Fibrillen in „gerichteter“ Lage vor, dann spricht man von *lamellärem* Knochen, zeigen sie jedoch keine gleichmäßige Verlaufsrichtung, sondern sind sie regellos angeordnet, dann wird dieser Knochen als *Faserknochen* oder *Geflechtknochen* bezeichnet. Beim Erwachsenen wird dieser Geflechtknochen nur dann beobachtet, wenn in großer Eile neuer Knochen gebildet wird: z. B. Frakturkallus, Paget-Knochen oder Bezirke um Knochenmetastasen.

Die *Compacta* des Knochens besteht aus lamellärem Knochen, der als Osteon zirkulär um gefäßführende, sog. Haversche Kanäle angeordnet ist. Zwischen den Osteonen liegen die Schaltlamellen, den Abschluß gegen das End- und Periost bilden die Generallamellen. Die *Spongiosa* ist ebenfalls aus lamellärem Knochen aufgebaut; dieser ist aber nicht wie bei der *Compacta* in Form von zylinderförmigen Osteonen angelegt, sondern besteht aus stabförmigen Gebilden, die ein dreidimensionales Gerüst darstellen.

### β) Umbauparameter

Veränderungen der mikroskopischen Struktur des Knochens sind Folge des zellulären An-, Ab- und Umbaues.

Die *Osteoblasten* (Abb. 41 a) sind die für den Knochenanbau verantwortlichen Zellen (15), aus ihnen stammt das für die Klinik wichtige Ferment „alkalische Knochenphosphatase“. Während ihrer aktiven Phase produzieren sie pro Tag eine rund  $1\ \mu$  dicke Schicht Osteoid, d. h. noch nicht mineralisierte Substanz, die zu 95% aus kollagenen Fibrillen und zu 5% aus Mucopolysacchariden besteht. Nach einer etwa achttägigen Reifungsperiode werden entlang der sog. Mineralisationsfront an die kollagenen Fibrillen dieses Osteoids die Apatit-Kristalle angelagert (siehe Tetrazyklinmarkierung). Der Abstand zwischen den Osteoblasten und der Mineralisationsfront beträgt bei regelrechter Osteoidbildung durch die aktiven Osteoblasten und bei einwandfreier Mineralisierung rund 8–10  $\mu$ .

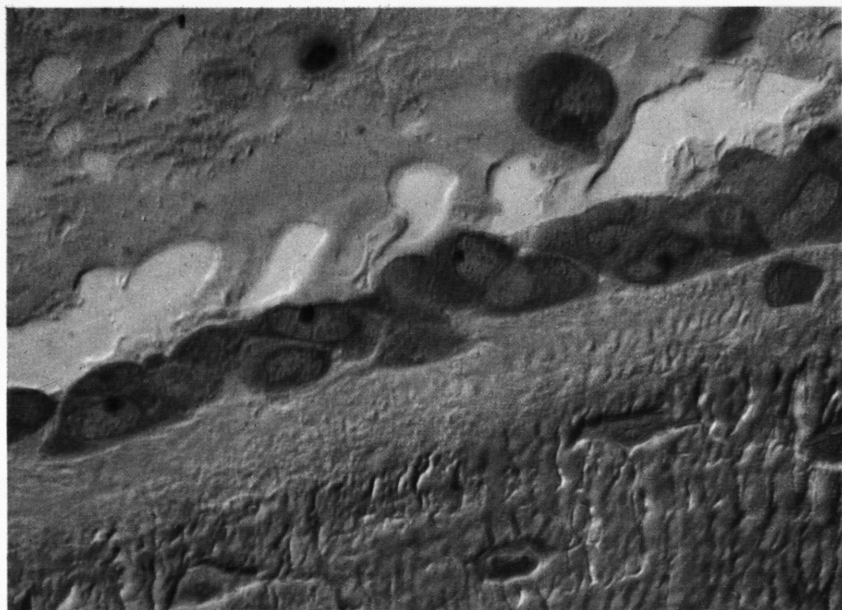
Nach Abschluß der aktiven Phase, in der die Osteoblasten Osteoid bilden, wird ungefähr jeder zehnte Osteoblast als *Osteozyt* (Abb. 41 b) in den Knochen eingebettet. Diese Zellen stehen untereinander und mit der Knochenoberfläche durch feine Kanälchen in Verbindung. Früher wurden sie sehr zu Unrecht als „Zellmumien“ bezeichnet, während wir heute wissen, daß sie entscheidend an der Kalziumregulation beteiligt sind. Für diese Aufgabe sind die Osteozyten besonders gut deshalb geeignet, weil sie und ihre Ausläufer eine enorm große Kontaktfläche mit dem Knochen haben (200 m<sup>2</sup> in einem Knochenwürfel von 10 cm Kantenhöhe).

Abgebaut wird die mineralisierte Knochensubstanz durch mehrkernige (5–20) *Osteoklasten* (Abb. 41 c). Ein Osteoklast ist etwa 10- bis 40mal größer als ein Osteoblast. „Fraßspuren“ dieses osteoklastären Knochenabbaues werden als sog. Howshipsche Lakunen bezeichnet. Ein Osteoklast baut so viel Knochen ab wie ungefähr 100 Osteoblasten in der gleichen Zeit anbauen. Lebensdauer eines Osteoklasten ungefähr 3–5 Tage.

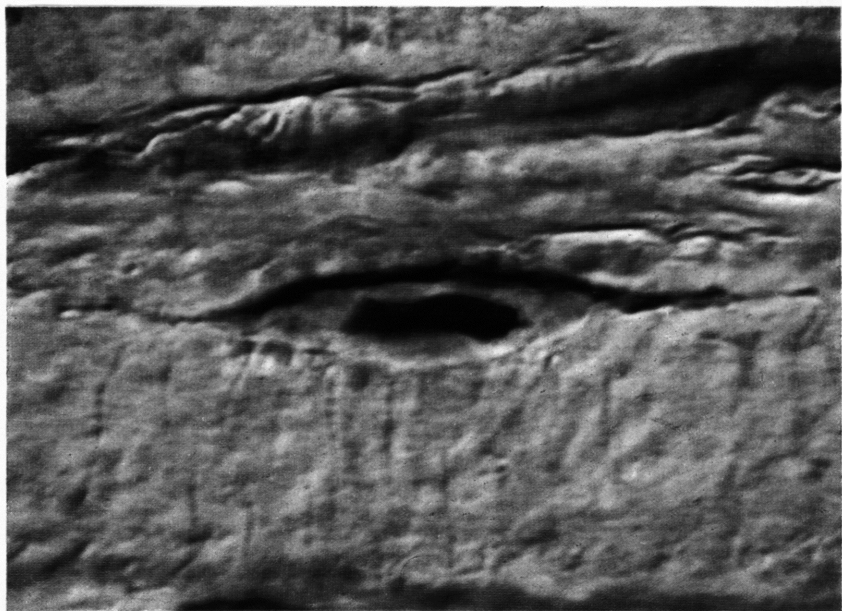
### d) Zusammenfassende Beurteilung der Knochenhistologie

Die bisher übliche, rein subjektive Beschreibung histologischer Knochenpräparate ist nach wie vor bei den lokalisierten Knochenprozessen, z. B. bei Knochentumoren, angezeigt (HELLNER, 9). Anders liegen die Verhältnisse jedoch bei den generalisierten, metabolischen Osteopathien. Hier ist die rein deskriptive Beurteilung eines Histologie-Präparates heute als überholt anzusehen. Durch die Verbesserung der Entnahmetechnik und der Auf-

arbeitung der Präparate (keine Entkalkung mehr) wurden die Voraussetzungen für die neuen quantitativen Methoden geschaffen, die zuverlässig den zellulären Knochenan- und -abbau und die Struktur von Spongiosa und Compacta quantitativ zu erfassen erlauben. Genau wie in der klinischen Chemie und in der Densitometrie ist es unbedingt erforderlich, entsprechende Normalwerte der verschiedenen Alters- und Geschlechtsgruppen aufzustellen und die Meßwerte des Einzelfalles an ihnen zu orientieren. Eine endgültige Beurteilung der Befunde ist nur zusammen mit den Stoffwechselbefunden möglich, wie umgekehrt die Stoffwechselbefunde zusammen mit den morphometrischen Ergebnissen interpretiert werden müssen.



*Abb. 41a*



*Abb. 41b*

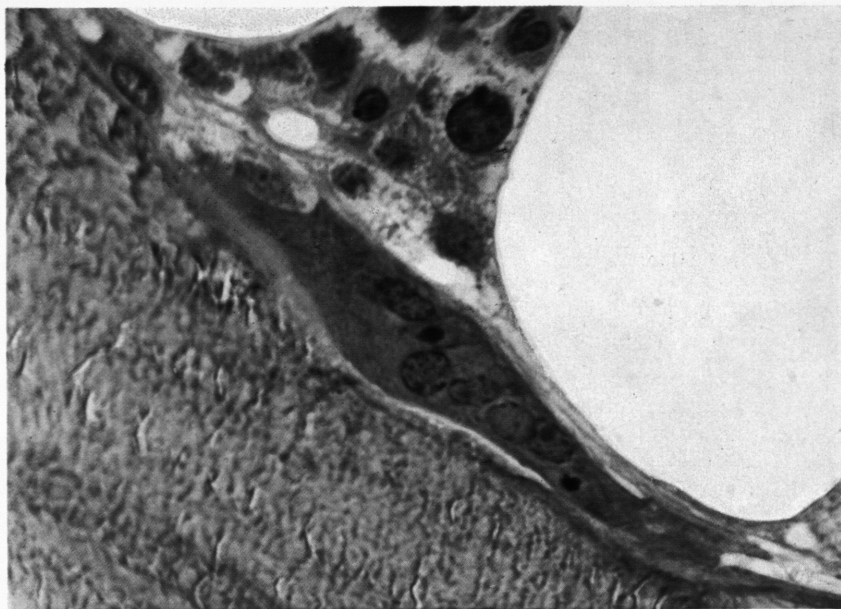


Abb. 41 c

Abb. 41: a) Osteoblasten, b) Osteozyt und c) Osteoklast.

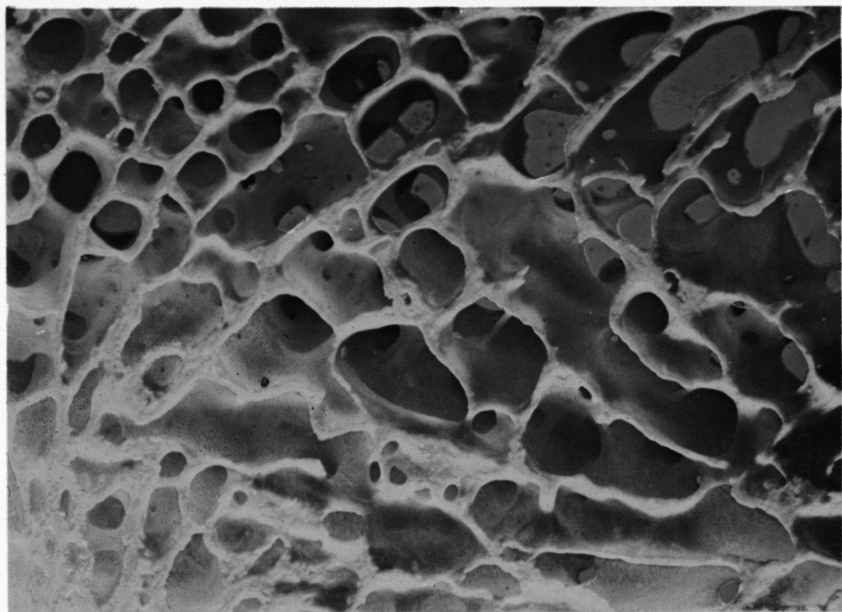
- a) Aktive Osteoblasten. Ca.  $15\mu$  große Zellen in epithelartiger Lagerung. Am rechten Bildrand wird ein Osteoblast eingemauert und zum Osteozyten. Beckenkamm eines 53jährigen Patienten mit Hyperthyreose. Azur-Eosin, Interferenz-Kontrast; ca. 900fach.
- b) Inaktiver Osteozyt. Der Zellkern ist schlank und erscheint strukturlos. Zahlreiche, zur Markhöhle (nach unten) ziehende Canaliculi. Beckenkammbiopsie eines gesunden 20jährigen Patienten. Azur-Eosin, Interferenz-Kontrast; ca. 2000fach.
- c) Osteoklast. Spongiosa eines 35jährigen, durch Unfall verstorbenen Patienten. Die Osteoklasten an der Spongiosa-Oberfläche sind meist spindelförmig und liegen in flachen Resorptionsbuchten. Beckenkamm, Azur-Eosin, Interferenz-Kontrast; ca. 1000fach.

Abb. 42: Beckenkamm a) Normale Struktur. b) Osteoporotische Struktur.

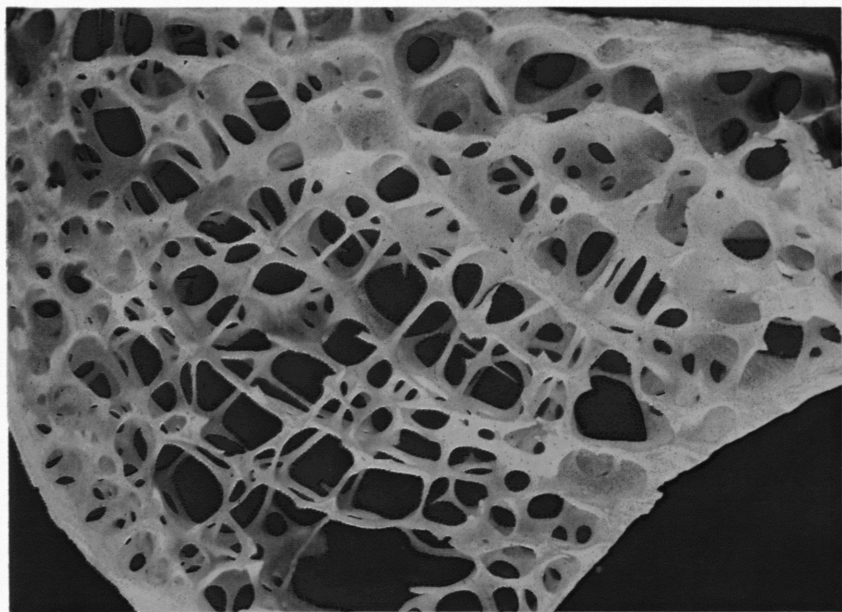
In der normalen Beckenkammspongiosa herrscht ein Plättchensystem vor. Mit zunehmender Atrophie werden die Plättchen durchlöchert und so zu Stäbchen.

Die Abbildungen 41 und 42 wurden von Herrn PD Dr. H. P. VITALI mit freundlicher Genehmigung der Sandoz AG, Basel, dankenswerterweise zur Verfügung gestellt [23].





*Abb. 42 a*



*Abb. 42 b*

## H. Schrifttum

### a) Bücher und Buchbeiträge

- 1 BAY, V. (Hrsg): Der autonome und regulative Hyperparathyreoidismus. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1969.
- 2 BLEULER, M.: Endokrinologische Psychiatrie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1954
- 3 EBEL, D.: Systemerkrankungen des Skeletts im Kindesalter. Klinik d. Gegenwart Bd. VIII, S. 205–217. Urban-Schwarzenberg, München-Berlin 1959
- 4 ERBSLÖH, F. und H. BOCHNIK: Symmetrische Pseudokalk- und Kalkablagerungen im Gehirn. Hdb. spez. path. Anat. u. Histol. 13/2, S. 1769. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1958
- 5 FORSCHER, B. K. and C. D. ARNAUD (Edits.): F. R. Keating, jr., Memorial Symposium-Hyperparathyroidism, 1970. Amer. J. Med. 50, 557–699 (1971)
- 5a FOURMAN, P.: Calciumstoffwechsel und Knochenkrankheiten. Übersetzt von N. ZÖLLNER, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1963
- 6 GEROK, W.: Primäre Tubulopathien. Störungen des zellulären Transportes. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1969
- 7 HAAS, H. G.: Knochenstoffwechsel und Parathyreoidea-Erkrankungen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1966
- 8 HAAS, H. G.: Parathyreoidea, Calcitonin und Vitamin D. In: Klinische Pathophysiologie, S. 296, Hrsg. W. SIEGENTHALER. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1969
- 9 HELLNER, H.: Die Knochengeschwülste. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1950
- 10 HEUCK, F.: Die radiologische Erfassung des Mineralgehaltes des Knochens. In: Hdbuch Med. Radiolog. Bd. IV/1, S. 106. Hsg. L. DIETHELM. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1970
- 11 JESSERER, H.: Osteopathien. Klinik d. Gegenwart, Bd. IX, S. 1–95. Urban-Schwarzenberg, München-Berlin 1959
- 12 JESSERER, H.: Renal bedingte Störungen des Calcium- und Phosphatstoffwechsels. Renale Osteopathien. In: Handbuch d. Inn. Med. VIII, Bd. 1, S. 909. Hsg. H. SCHWIEGK. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 5. Aufl. 1968

- 13 KRÜSKEMPER, H. L.: Anabole Steroide. 2. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1965
- 14 KUHLENCORDT, F.: Skelett- und Calcium-Stoffwechselveränderungen nach Magenresektion. In: Magenoperation und Magenoperierter, von H. BARTELHEIMER, H.-J. MAURER, W. SCHREIBER und K. MÜLLER-WIELAND. Walter de Gruyter Verlag, Berlin 1969
- 15 McLEAN, F. C. and M. R. URIST: Bone. An introduction to the physiology of skeletal tissue. Second Edition. The University of Chicago Press, Chicago and London 1964
- 16 OVERBEEK, G. A.: Anabole Steroide, Chemie und Pharmakologie. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1966
- 17 PETERSEN, P.: Die Psychiatrie des primären Hyperparathyreoidismus (Ein Beitrag zur Psychopathologie bei Calciumstoffwechselstörungen). Monographie. Ges. Erg. Neurol. Psychiatr. Heft 120, S. 86. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1967
- 18 RASMUSSEN, H.: The parathyroids. In: R. H. WILLIAMS: Textbook of Endocrinology. 4. Aufl. S. 847. W. B. Saunders, Philadelphia 1968
- 19 ROCHLIN, D. G. und E. ZEITLER: Röntgendiagnostik der Hand und Handwurzel. In: Hdbuch Med. Radiolog. Bd. IV/2, S. 1. Hrsg. L. DIETHELM. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1970
- 20 SCHWARZ, G.: Pseudohypoparathyreoidismus und Pseudo-Pseudohypoparathyreoidismus. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1964
- 21 SCHWARZ, K. und P. C. SCRIBA: Endokrin bedingte Encephalopathien. In: G. BODECHTEL: Differentialdiagnose der Neurologie. 3. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (im Druck)
- 22 VISCHER, T. L. (Ed.): Fluoride in medicine. Hans Huber, Bern-Stuttgart-Wien 1970
- 23 VITALI, H. P.: Knochenerkrankungen. Histologie und Klinik. Sandoz, Monographie 1970
- 24 WERNLY, M.: Parathyreoida. In: A. LABHART: Klinik der inneren Sekretion. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957; 2. Aufl. 1971

## b) Spezielles Schrifttum

- 25 ACETO, T., R. E. BATT, E. BRUCK, R. B. SCHULTZ and Y. R. PEREZ: Intra-uterine Hyperparathyroidism: A complication of untreated maternal hypoparathyroidism. J. clin. Endocr. 26, 487 (1966)
- 26 ADAMS, P. H., T. M. CHALMERS, N. PETERS, J. H. RACK and B. McN. TRUSCOTT: Primary chief cell hyperplasia of the parathyroid glands. Ann. int. Med. 63, 454 (1965)
- 27 ADAMS, P. H., T. M. CHALMERS, L. F. HILL and B. McN. TRUSCOTT: Idiopathic hypercalciuria and hyperparathyroidism. Brit. med. J. (1970) 4, 582

- 28 ALBRIGHT, F., C. H. BURNETT, P. H. SMITH and W. PARSON: Pseudo-hypoparathyroidism. An example of "SEABRIGHT BANTAM syndrom". *Endocrinology* 30, 922 (1942)
- 29 ALIAPOULIOS, M. A., P. GOLDBERGER and P. L. MUNSON: Thyrocalcitonin inhibition of bone resorption induced by parathyroid hormone in tissue culture. *Science* 151, 330 (1966)
- 30 ALIAPOULIOS, M. A., E. F. VOELKEL and P. L. MUNSON: Assay of human thyroid glands for thyrocalcitonin activity. *J. clin. Endocr.* 26, 897 (1966)
- 31 ALTENÄHR, E., N. SEEMANN und G. SEIFERT: Pathologische Anatomie der Epithelkörperchen. In: „Der autonome und regulative Hyperparathyreoidismus“ (S. 1). Hrsg. V. BAY. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1969
- 32 AMER, M. S.: An improved assay of parathyroid hormone. *Endocrinology* 82, 166 (1968)
- 33 ANDERSON, C. D., W. K. STEWART and D. M. PIERCY: Calcifying panniculitis with the fat and skin necrosis in a case of uraemia with autonomous hyperparathyroidism. *Lancet* (1968) II, 323
- 34 ANDERSON, J. and R. W. S. TOMLINSON: Parathyroid hormone and thyrocalcitonin. In: *Hormones in Blood*. Hrsg. GRAY, C. H. and A. L. BACHARACH, 2. Aufl. 1967, Vol. 2, S. 601, Academic Press, New York
- 35 ANTON, H. C.: Width of clavicular cortex in osteoporosis. *Brit. med. J.* (1969) 1, 409
- 36 ARNAUD, C., H. RASMUSSEN and C. ANAST: Further studies on the interrelationship between parathyroid hormone and Vitamin D. *J. clin. Invest.* 45, 1955 (1966)
- 37 AURBACH, G. D., J. T. POTTS, L. R. CHASE and G. L. MELSON: Polypeptide hormones and calcium metabolism. *Ann. int. Med.* 70, 1243 (1969)
- 38 AURBACH, G. D.: Polypeptide hormones and calcium metabolism. *Ann. int. Med.* 70, 1243 (1969)
- 39 AURBACH, G. D. and J. T. POTTS: Radioimmunoassay of parathyroid hormone. *Arch. int. Med.* 124, 413 (1969)
- 40 AURBACH, G. D., R. MARCUS, R. N. WINICKOFF, E. H. EPSTEIN and T. P. NIGRA: Urinary excretion of 3,5-AMP in syndromes considered refractory to PTH. *Metabolism* 19, 799 (1970)
- 41 AVIOLI, L. F., S. J. BIRGE and S. W. LEE: Effects of prednisone on vitamin D metabolism in man. *J. clin. Endocr.* 28, 1341 (1968)
- 42 AXELROD, D. R.: Sodium chloride-induced calciuria in hyperparathyroidism. *J. clin. Endocrin.* 26, 207 (1966).
- 43 BANK, N. and H. S. AYNEJIAN: On the mechanism of hyposthenuria in hypercalcemia. *J. clin. Invest.* 44, 681 (1965)
- 44 BAROLIN, G. S. und J. KUGLER: Gelegenheitskrämpfe im höheren Lebensalter. *Fortschr. Med.* 86, 223 (1968)
- 45 BARRERAS, R. F. and R. M. DONALDSON: Role of calcium in gastric hypersecretion, parathyroid adenoma and peptic ulcer. *New Engl. J. Med.* 276, 1122 (1967)



- 46 BARRERAS, R. F. and R. M. DONALDSON: Effects of induced hypercalcemia on human gastric secretion. *Gastroenterology* 52, 670 (1967)
- 47 BARTHELHEIMER, H. und J. M. SCHMITT-RHODE: Die Biopsie des Knochens als differentialdiagnostische Methode. *Klin. Wschr.* 35, 429 (1957)
- 48 BARZEL, U. S.: Systemic alkalosis in hypoparathyroidism. *J. clin. Endocr.* 29, 917 (1969)
- 49 BASSER, L. S., F. C. NEALE, A. W. IRELAND and S. POSEN: Epilepsy and electroencephalographic abnormalities in chronic surgical hypoparathyroidism. *Ann. int. Med.* 71, 507 (1969)
- 50 BAXTER, J. D. and P. K. BONDY: Hypercalcemia of thyrotoxicosis. *Ann. int. Med.* 65, 429 (1966)
- 51 BAY, V.: Die Chirurgie der Epithelkörperchen. In: *Der autonome und regulative Hyperparathyreoidismus* (S. 94). Hrsg. V. BAY. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1969
- 52 BAYLINK, D., E. MOREY and C. RICH: Effect of calcitonin on the rates of bone formation and resorption in the rat. *Endocrinology* 84, 261 (1969)
- 53 BECKETT, V. L.: Hypercalcemia associated with estrogen administration in patients with breast carcinoma. *Cancer* 24, 610 (1969)
- 54 BECKMANN, J., K. LEYBOLD und L. WEISBECKER: Zur Bestimmung der 5'-Nucleotidase im Serum. *Z. klin. Chem.* 7, 18 (1969)
- 55 BEKEMEIER, H.: Evolution der Hautfarbe und kutane Vitamin-D-Photosynthese. *Dtsch. med. Wschr.* 94, 185 (1969)
- 56 BERNSTEIN, D. S., G. W. THORN and J. H. JACKSON: Hypercalcemia associated with sarcoidosis, hypernephroma and parathyroid adenoma: An unusual case with a nineteen-year followup. *J. clin. Endocr.* 25, 1436 (1965)
- 57 BERNSTEIN, D. S. and P. COHEN: Use of sodium fluoride in the treatment of osteoporosis. *J. clin. Endocr.* 27, 197 (1967)
- 58 BERSON, S. A. and R. S. YALOW: Parathyroid hormone in adenomatous hyperparathyroidism, uremia and bronchogenic carcinoma. *Science* 154, 907 (1966)
- 59 BERSON, S. A. and R. S. YALOW: Immunochemical heterogeneity of parathyroid hormone in plasma. *J. clin. Endocr.* 28, 1037 (1968)
- 60 BETHUNE, J. E., Z. H. CHAKMAKIAN and R. A. TURPIN: Urinary parathyroid hormone-like activity in patients with uremia. *Arch. int. Med.* 124, 423 (1969)
- 61 BETHUNE, J. E., H. INOUE and R. A. TURPIN: A bio-assay for parathyroid hormone in mice. *Endocrinology* 81, 67 (1967)
- 62 BIJVOET, O. L. M., J. VAN DER SLUYS VEER and A. P. JANSEN: Effects of calcitonin on patients with Paget's disease, thyrotoxicosis, or hypercalcaemia. *Lancet* (1968) I, 876
- 63 BIRGE, S. J. and L. V. AVIOLI: Glucagon-induced hypocalcemia in man. *J. clin. Endocr.* 29, 213 (1969)



- 64 BÖRNER, W., S. GREHN, E. MOLL und E. RAUH: Messung der Absorption des Fingerknochens mit einem  $^{125}\text{J}$ -Profilscanner. Quantitative Methode zur Erkennung der Osteoporose. Fortschr. Röntgenstr. 110, 378 (1969)
- 65 BÖRNER, W., G. HEIß, E. MOLL, E. RAUH, H. BRACHARZ und F. LONGIN: Therapiekontrolle bei Osteoporose-Kranken mit einem  $^{125}\text{J}$ -Profilscanner. Klin. Wschr. 47, 1115 (1969)
- 66 BOLLMANN, L.: Zur Klinik und Pathologie des nicht-ossifizierenden Knochenfibroms Jaffé-Lichtenstein. Dtsch. med. Wschr. 94, 221 (1969)
- 67 BORDIER, P., H. MATRAJT, D. HIOCO and G. W. HEPNER: Subclinical vitamin-D deficiency following gastric surgery. Lancet (1968) I, 437
- 68 BRABAND, H., W. P. COCKSHOTT und K. T. EVANS: Die röntgendiagnostische Bedeutung der Lamina dura des Zahnes. Fortschr. Röntgenstr. 102, 447 (1965)
- 69 BREVER, R. I. and J. Le BAUER: Caution in the use of phosphates in the treatment of severe hypercalcemia. J. clin. Endocr. 27, 695 (1967)
- 70 BREWER, H. B. Jr., R. J. SCHLUETER and J. P. ALDRED: Isolation and characterization of bovine thyrocalcitonin. J. biol. Chem. 245, 4232 (1970)
- 71 BRICKER, N., S. WESSLER and L. V. AVIOLI: Renal osteodystrophy. J. Amer. med. Ass. 211, 97 (1971)
- 72 BUCKLE, R. M.: Measurement of the half-life of endogenously secreted parathyroid hormone in man by radioimmunoassay. Acta endocr. (Kbh.) Suppl. 138, 187 (1969)
- 73 BURKHARDT, R.: Technische Verbesserungen und Anwendungsbereich der Histobiopsie von Knochenmark und Knochen. Klin. Wschr. 44, 326 (1966)
- 74 BURKHARDT, R. und E. BEIL: Die diagnostische Aussage der Myelotomie. Klin. Wschr. 49, 422 (1971)
- 75 BUSSOLATI, G. and A. G. E. PEARSE: Immunfluorescent localization of calcitonin in the C-cells of pig and dog thyroid. J. Endocr. 37, 205 (1967)
- 76 BUXTON, R. L., D. WEBSTER, I. D. A. JOHNSON and R. HALL: Further assessment of the venous-compression test in hyperparathyroidism. Lancet (1970) II, 498
- 77 CAMERON, K. M., C. S. OGG and A. R. HARRISON: Familial hyperparathyroidism. Lancet (1966) II, 1006
- 78 CANARY, J. J.: Specificity and correlations of tests for hyperparathyroidism. Postgrad. Med. 46, 170 (1969)
- 79 CARCIA, R. E., W. F. FRIEDMAN, M. M. KABACK and R. D. ROWE: Idiopathic hypercalcemia and supraaortic stenosis. New Engl. J. Med. 271, 117 (1964)
- 80 CHASE, L. R., S. A. FEDAK and G. D. AURBACH: Activation of skeletal adenyl cyclase by parathyroid hormone in vitro. Endocrinology 84, 761 (1969)
- 81 CHASE, L. R., G. L. MELSON and G. D. AURBACH: Pseudohypoparathyroidism: Defective excretion of  $3',5'$ -AMP in response to parathyroid hormone. J. clin. Invest. 48, 1832 (1969)

- 82 CHIROFF, R. T. and J. JOWSEY: The effect of calcitonin on immobilisation osteopenia. *J. Bone Joint Surg.* 52. A, 1138 (1970)
- 83 CLARK, M. B., G. W. BOYD, P. G. H. BYFIELD and G. V. FOSTER: A radio-immunoassay for human calcitonin *M. Lancet* (1969) II, 74
- 84 CLINE, M. J., H. E. WILLIAMS and L. H. SMITH: Hypercalcemia of malignant disease. *Calif. Med.* 107, 54 (1967)
- 85 COCHRAN, M., M. PEACOCK, G. SACHS and B. E. C. NORDIN: Renal effects of calcitonin. *Brit. med. J.* (1970) 1, 135
- 86 COMMICHAU, R.: Der maskierte Hypoparathyreoidismus. Pathogenese, Diagnose und Therapie. *Intern. Praxis* 9, 275 (1969)
- 87 CONTAMNI, F. et M. H. NICOLLE: Les encéphalopathies hypocalcémiques. *Presse méd.* 72, 3029 (1964)
- 88 COPP, D. H., E. C. CAMERON, B. A. CHENEY, A. G. F. DAVIDSON and K. G. HENZE: Evidence for calcitonin — a new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium. *Endocrinology* 70, 638 (1962)
- 89 COURVOISIER, B.: Les osteoporoses. Table Ronde. *Helv. med. Acta Suppl.* 50, 65 (1971)
- 90 CREUTZFELD, W. und H. SCHMIDT: Calciphylaxiepankreatitis und Pankreatitispathogenese. *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.* 71, 522 (1965)
- 91 CUNLIFFE, W. I., M. M. BLACK, R. HALL, I. D. A. JOHNSTON, P. HUDGSON, S. SHUSTER, T. V. GUDMUNDSSON, G. F. JOPLIN, E. D. WILLIAMS, N. J. Y. WOODHOUSE, L. GALANTE and I. MAC INTYRE: A calcitonin-secreting thyroid carcinoma. *Lancet* (1968) II, 63
- 92 CZITOBER, H., K. MOSER und E. GRÜNDIG: Die Marmorknochenkrankheit des Erwachsenen (M. ALBERS-SCHÖNBERG, Osteopetrose). II. Biochemische Untersuchungen. *Klin. Wschr.* 45, 73 (1967)
- 93 DAMBACHER, M. A.: Klinik und Stoffwechseldiagnostik der Osteoporosen. *Dtsch. med. Wschr.* 93, 698 (1968)
- 94 DAMBACHER, M., H. P. VITALI, P. BOTTERMANN und K. SCHWARZ: Die Differentialdiagnose hypercalciämischer Osteopathien. *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.* 71, 890 (1965)
- 95 DAMBACHER, M. A., J. GUNCAGA, T. LAUFFENBURGER und H. G. HAAS: Menschliches Calcitonin. Erste Resultate der Anwendung beim Menschen. *Dtsch. med. Wschr.* 94, 798 (1969)
- 96 DAMBACHER, M. A., J. GUNCAGA, T. LAUFFENBURGER und H. G. HAAS: Kalzitininwirkungen auf die Nieren des Menschen. *Schweiz. med. Wschr.* 100, 548 (1970)
- 97 DAMBACHER, M. A., A. J. OLAH, J. GUNCAGA und H. G. HAAS: Die medikamentöse Therapie der Osteoporose. Zeichnen sich neue Möglichkeiten ab? *Therapiewoche* 21, 24 (1971)
- 98 DAMBACHER, M. A., A. J. OLAH, J. GUNCAGA, C. LENTNER, T. LAUFFENBURGER und H. G. HAAS: Kalzitinin — ein Antiosteoporose-Hormon? *Helv. med. Acta Suppl.* 50, 137 (1971)

- 99 DAMBACHER, M. A., A. J. OLÁH, J. GUNCAGA, C. LENTNER und H. G. HAAS: Stoffwechselbilanzen und histologisch-morphometrische Knochenuntersuchungen bei Langzeitverabreichung von Calcitonin an Patienten mit Osteoporose. *Acta endocr. (Kbh.) Suppl.* 152, 87 (1971)
- 100 DAMBACHER, M. A., A. J. OLÁH, J. GUNCAGA, C. LENTNER und H. G. HAAS: Calcitonin in human osteoporosis. *Isr. J. med. Sci.* 7, 366 (1971)
- 101 DAMBACHER, M. A., U. STEIGER und H. G. HAAS: Die Osteoporose. Neue Aspekte der Pathophysiologie und der Therapie. *Med. Klin.* 66, 33 (1971)
- 102 DAY, E. A., G. T. MALCOLM and M. F. BEELER: Tumor sterols. *Metabolism* 18, 646 (1969)
- 103 DELLING, G. and W. GLUECKSELIG: The effect of calcitonin on the regeneration of circumscribed tibia defects and on mineral content of bone in the rat. *Isr. J. med. Sci.* 7, 367 (1971)
- 104 DELUCA, H. F.: 25-hydroxycholecalciferol. The probable metabolically active form of Vitamin D<sub>3</sub>: Its identification and subcellular site of action. *Arch. int. Med.* 124, 442 (1969)
- 105 DELUCA, H. F.: Role of kidney tissue in metabolism of vitamin D. *New Engl. J. Med.* 284, 554 (1971)
- 106 DENT, C. E., zit. nach G. A. ROSE: The radiological diagnosis of osteoporosis, osteomalacia and hyperparathyroidism. *Clin. Radiol.* 15, 75 (1962)
- 107 DENT, C. E. and L. WATSON: Hyperparathyroidism and sarcoidosis. *Brit. med. J.* (1966) 1, 646
- 108 DENT, C. E. and L. WATSON: The hydrocortisone test in primary and tertiary hyperparathyroidism. *Lancet* (1968) 2, 662
- 109 DENT, C. E. and R. SMITH: Nutritional osteomalacia. *Quart. J. Med.* 38, 195 (1969)
- 110 DIETHELM, L., W. GEROK, F. KÜMMERLE, K. PABST und H.-H. HENNEKEUSER: Primärer Hyperparathyreoidismus infolge multipler, eutopisch und dystopisch gelegener Epithelkörperchenadenome. *Dtsch. med. Wschr.* 94, 2593 (1969)
- 111 DIHLMANN, W.: Radiologische Frühzeichen der Spondylitis ankylopoetica und ihre diagnostische Wertigkeit. *Dtsch. med. Wschr.* 93, 2442 (1968)
- 112 DIHLMANN, W. und G. MÜLLER: Iliosakralveränderungen als Frühsymptom des Hyperparathyreoidismus. Beitrag zur Differentialdiagnose der Spondylitis ankylopoetica. *Fortschr. Röntgenstr.* 111, 558 (1969)
- 113 DIMICH, A., P. B. BEDROSSIAN and S. WALLACH: Hypoparathyroidism. Clinical observations in 34 patients. *Arch. int. Med.* 120, 449 (1967)
- 114 DINKEL, L.: Die zerebrale Kernkalzinose. *Med. Klin.* 62, 897 + 933 (1967)
- 115 DOYLE, F. H., D. H. GUTTERIDGE, G. F. JOPLIN and R. FRASER: An assessment of radiological criteria used in the study of spinal osteoporosis. *Brit. J. Radiol.* 40, 241 (1967)
- 116 DUARTE, C. G., J. L. WINNACKER, K. L. BECKER and A. PACE: Thiazide-induced hypercalcemia. *New. Engl. J. Med.* 284, 828 (1971)

- 117 DUDLEY, F. J. and C. R. B. BLACKBURN: Extraskeletal calcification complicating oral neutral phosphate therapy. *Lancet* (1970) *II*, 628
- 118 EARLL, J. M., N. A. KURTZMAN and R. H. MOSER: Hypercalcemia and hypertension. *Ann. int. Med.* 64, 378 (1966)
- 119 EDDY, R. L.: Metabolic bone disease after gastrectomy. *Amer. J. Med.* 50, 442 (1971)
- 120 EDER, M.: Morphologische Untersuchungen über herdförmige Epithelkörperchenhyperplasien. *Virchows Arch. path. Anat.* 334, 301 (1961)
- 121 EISENBERG, E.: Effects of varying phosphate intake in primary hyperparathyroidism. *J. clin. Endocr.* 28, 651 (1968)
- 122 ELLSWORTH, R. and J. E. HOWARD: Studies on the physiology of the parathyroid glands. VII. Some responses of normal human kidneys and blood to intravenous parathyroid extract. *Bull. Hopkins Hosp.* 55, 296 (1934)
- 123 ELSE, B.: The parathyroid suppression test in the diagnosis of primary hyperparathyroidism. Dissertation, Universität Basel 1970
- 124 ERBSLÖH, F. und H. G. BONGARTZ: Über wenig bekannte Gefahren der AT-10-Behandlung bei der parathyreopriven Tetanie. *Dtsch. med. Wschr.* 77, 553 (1952)
- 125 ESTEY, H., W. A. SHAW, C. WATLINGTON, R. HOBE, W. HOLLAND and S. G. TUCKER: Hypocalcemia due to hypomagnesemia and reversible parathyroid hormone unresponsiveness. *J. clin. Endocr.* 29, 842 (1969)
- 126 EVALDSSON, U., C. ERTEKIN, D. H. INGVAR and J. G. WALDENSTRÖM: Encephalopathia hypercalcemica. A clinical and electroencephalographic study in myeloma and other disorders. *J. chron. Dis.* 22, 431 (1969)
- 127 EVENS, R. G. and F. C. BARTTER: The hereditary aspects of Paget's disease (osteitis deformans). *J. Amer. med. Ass.* 205, 900 (1968)
- 128 EXTON-SMITH, A. N., P. H. MILLARD, P. R. PAYNE and E. F. WHEELER: Method for measuring quantity of bone. *Lancet* (1969) *II*, 1153
- 129 FAHR, T.: Idiopathische Verkalkung der Hirngefäße. *Zbl. allg. Pathol., path. Anat.* 50, 129 (1931)
- 130 FANCONI, A.: Hypoparathyroidismus im Kindesalter. *Erg. Inn. Med. Kinderheilk. N. F.* 28, 54 (1969)
- 131 FARAH, M.: Carcinoma of the parathyroid gland. Review of 62 cases in the literature and report of one case with pulmonary metastases. *Presse medicale* 78, 2329 (1970)
- 132 FEDERLIN, K.: Autoimmunphänomene bei Erkrankungen endokriner Drüsen. *Klin. Wschr.* 47, 337 (1969)
- 133 FINK, W. J. and J. D. FINFROCK: Fatal hyperparathyroid crisis associated with pancreatitis. *Amer. Surg.* 27, 424 (1961)
- 134 FISCHER, J. A.: Die Wirkungsweise des Parathormons. *Schweiz. med. Wschr.* 96, 273 (1966)
- 135 FONSECA, O. A. and J. R. CALVERLEY: Neurological manifestations of hyperparathyroidism. *Arch. int. Med.* 120, 202 (1967)



- 136 FORLAND, M., N. M. STRANDJORD, E. PALOYAN and A. COX: Bone density studies in primary hyperparathyroidism. *Arch. int. Med.* 122, 236 (1968)
- 137 FRAME, B., F. FOROOZANFAR and R. B. PATTON: Normocalcemic primary hyperparathyroidism with osteitis fibrosa. *Ann. int. Med.* 73, 253 (1970)
- 138 FRIEDMAN, W. F. and L. F. MILLS: The relationship between vitamin D and the craniofacial and dental anomalies of the supravalvular aortic stenosis syndrome. *Pediatrics* 43, 12 (1969)
- 139 FÜLLGRAFF, G.: Die Wirkung der Hyperkalzaemie auf die renale Elektrolyt- und Wasserausscheidung. *Klin. Wschr.* 46, 569 (1968)
- 140 FULMER, D. H., E. O. ROTHSCHILD and W. P. LAIRD MYERS: Recurrent parathyroid adenoma. *Arch. int. Med.* 124, 495 (1969)
- 141 GACA, A.: Hormone und Harnsteine, Hyperparathyreoidismus (Übersicht). *Dtsch. med. Wschr.* 91, 1385 (1966)
- 142 GEBHARDT, M. und H. ZWICKER: Zur röntgenologischen Mineraläquivalentbestimmung des Knochens. 1. Mitteilung: Die korrekte Anwendung der „röntgenologischen Substanzanalyse mittels differenter Strahlenqualität“. *Fortschr. Röntgenstr.* 112, 798 (1970)
- 143 GENUTH, S. M., L. M. SHERWOOD, V. VERTES and J. R. LEONARDS: Plasma parathormone, calcium and phosphorus in patients with renal osteodystrophy undergoing chronic hemodialysis. *J. clin. Endocr.* 30, 15 (1970)
- 144 GIFFORD, R. R. M., R. B. SMITH and L. G. WALKER: Peptic ulcer and hyperparathyroidism. *Southern Med. J.* 63, 898 (1970)
- 145 GOEBELL, H., H. D. HORN, C. BODE und H. H. GOSSMANN: Primärer Hyperparathyreoidismus und exokrine Pankreasfunktion. Störungen der Enzym- und Elektrolytsekretion im Duodenalsaft beim Sekretin-Pankreozymentest. *Klin. Wschr.* 48, 810 (1970)
- 146 GOLDSMITH, R. S. and S. H. INGBAR: Inorganic phosphate treatment of hypercalcemia of diverse etiologies. *New Engl. J. Med.* 274, 1 (1966)
- 147 GORDAN, G. S. and B. S. ROOF: Laboratory tests for hyperparathyroidism. *J. Amer. med. Ass.* 206, 2729 (1968)
- 148 GOSSMANN, H. H., G. BALTZER und H. HELMS: Calciumstoffwechsel bei chronischer Niereninsuffizienz. *Klin. Wschr.* 46, 497 (1968)
- 149 GOSSMANN, H. H. und H. HELMS: Knochenveränderungen bei intestinalen Resorptionsstörungen. *Dtsch. med. Wschr.* 93, 1219 (1968)
- 150 GUDMUNDSSON, T. V., N. J. Y. WOODHOUSE, T. D. OSAFO, L. GALANTE, E. W. MATTHEWS, I. MAC INTYRE, A. D. KENNY and R. C. WIGGINS: Plasma-calcitonin in man. *Lancet* (1969) *I*, 443
- 151 GUTTMANN, S., J. PLESS, R. L. HUGUENIN, E. SANDRIN, H. BOSSERT und K. ZEHNDER: Synthese von Salm-Kalzitonin, einem hochaktiven hypokalzämischen Hormon. *Helv. chim. Acta* 52, 1789 (1969)
- 152 HAAS, H. G. and M. A. DAMBACHER: Thyrocalcitonin effects in man. *Helv. medica Acta* 34, 327 (1968)



- 152a HAAS, H. G., M. A. DAMBACHER, J. GUNCAGA and T. LAUFFENBURGER: Renal effects of calcitonin and parathyroid extract in man. Studies in hypoparathyroidism. *J. clin. Invest.* 50, 2689 (1971)
- 153 HAAS, H. G., A. J. OLAH und M. A. DAMBACHER: Hypoparathyreoidismus. Gelöste und ungelöste pathophysiologische Fragen. *Dtsch. med. Wschr.* 93, 1383 (1968)
- 154 HAAS, H. G. und P. PETERSEN: Das Hyperkalzämiesyndrom. Somatische, psychische und therapeutische Aspekte. *Therap. Umschau* 26, 620 (1969)
- 155 HAAS, H. G., M. A. DAMBACHER und A. J. OLAH: Calcitonin. *Forschung und Klinik. Internist* 12, 205 (1971)
- 156 HAAS, H. G., M. A. DAMBACHER, J. GUNCAGA, T. LAUFFENBURGER und C. LENTNER: Fragen der Kalzitinin-Forschung. *Klin. Wschr.* (im Druck)
- 157 HADDAD, J. G., J. BIRGE and L. V. AVIOLI: Effects of prolonged thyrocalcitonin administration on Paget's disease of bone. *New. Engl. J. Med.* 283, 549 (1970)
- 158 HAFF, R. C., W. C. BLACK and W. F. BALLINGER: Primary hyperparathyroidism: Changing clinical surgical and pathologic aspects. *Ann. Surg.* 171, 85 (1970)
- 159 HAHNEMANN, S. and T. FRIIS: Latent parathyroid insufficiency following thyroidectomy. *Acta med. Scand.* 177, 587 (1965)
- 160 HALVER, B.: The diagnostic value of determination of tubular reabsorptive capacity for glucose in parathyroid disease. *Acta med. Scand.* 184, 311 (1968)
- 161 HANNA, E. A., H. O. NICHOLAS and J. A. CHAMBERLIN: Nomogram for estimating diffusible serum calcium. *Clin. Chem.* 10, 235 (1964)
- 162 HANNA, S., M. HARRISON, I. MAC INTYRE and R. FRASER: The syndrome of magnesium deficiency in man. *Lancet* (1960) II, 172
- 163 HARNAPP, G. O.: Zur Wirkung von Vitamin D und Prednison auf das Körperkalzium. *Arch. Kinderheilk.* 174, 112 (1966)
- 164 HARRISON, H. E. and H. C. HARRISON: Vitamin D and permeability of intestinal mucosa to calcium. *Amer. J. Physiol.* 208, 370 (1965)
- 165 HATTNER, R. S., J. W. JOHNSON, D. S. BERNSTEIN, A. WACHMAN and J. BRACKMAN: Electrochemical determination of apparent ionized serum calcium using a calcium-selective electrode: The method and values in normal humans and a comparison to total serum calcium. *Clin. chim. Acta* 28, 67 (1970)
- 166 HEANEY, R. P. and G. D. WHEDON: Radiocalcium studies of bone formation rate in human metabolic bone disease. *J. clin. Endocr.* 18, 1246 (1958)
- 167 HESCH, R. D., H. v. HENNING, W. GERLACH und F. SCHELER: Früherkennung von Störungen der intestinalen Calciumabsorption bei Niereninsuffizienz. *Klin. Wschr.* 49, 115 (1971)

- 168 HEUCK, F. und E. SCHMIDT: Die praktische Anwendung einer Methode zur quantitativen Bestimmung des Kalksalzgehaltes gesunder und kranker Knochen. *Fortschr. Röntgenstr.* 93, 761 (1960)
- 169 HEUCK, F.: Radiologische Aspekte der Osteoporose. *Dtsch. med. Wschr.* 92, 2272 (1967)
- 170 HEUCK, F.: Radiologische Befunde bei primären und sekundären Funktionsstörungen der Nebenschilddrüsen. *Symp. Dtsch. Ges. Endokr.* 14, 26 (1968)
- 171 HIRSCH, P. F., G. F. GAUTHIER and P. L. MUNSON: Thyroid hypocalcemic principle and recurrent laryngeal nerve injury as factors affecting the response to parathyroidectomy in rats. *Endocrinology* 73, 244 (1963)
- 172 HIRSCH, P. F., E. F. VOELKEL and P. L. MUNSON: Thyrocalcitonin: hypocalcemic hypophosphatemic principle of the thyroid gland. *Science* 146, 412 (1964)
- 173 HIRSCH, P. F.: Thyrocalcitonin inhibition of bone resorption induced by parathyroid extract in thyroparathyroidectomized rats. *Endocrinology* 80, 539 (1967)
- 174 HOSSEIN, M., D. A. SMITH and B. E. C. NORDIN: Parathyroid activity and postmenopausal osteoporosis. *Lancet* (1970) *I*, 809
- 175 HURWITZ, L. J. and W. H. T. SHEPHERD: Basilar impression and disordered metabolism of bone. *Brain* 89, 233 (1966)
- 176 HURXTHAL, L. M., G. P. VOSE and W. E. DOTTER: Densitometric and visual observations of spinal radiographs. *Geriatrics* 24, 93 (1969)
- 177 IRNELL, L., I. WERNER and L. GRIMELIUS: Soft tissue calcification in hyperparathyroidism. *Acta med. Scand.* 187, 145 (1970)
- 178 ISRAEL, H. L. and R. A. GOLDSTEIN: Frequency of disordered calcium metabolism in sarcoidosis. *Postgrad. Med. J.* 46, 468 (1970)
- 179 JENKINS, G. N.: Mechanism of action of fluoride in reducing dental caries. In: *Fluoride in Medicine*. Edit. by T. L. VISCHER, Verlag Hans Huber, Bern-Stuttgart-Wien 1970
- 180 JOHNSON, G. J., W. H. J. SUMMERSKILL, V. E. ANDERSON and F. R. KEATING: Clinical and genetic investigation of a large kindred with multiple endocrine adenomatosis. *New Engl. J. Med.* 277, 1379 (1967)
- 181 JOHNSON, R. D. and J. W. CONN: Hyperparathyroidism with a prolonged period of normocalcemia. *J. Amer. med. Ass.* 210, 2063 (1969)
- 182 JOWSEY, J.: Quantitative microradiography. A new approach in the evaluation of metabolic bone disease. *Amer. J. Med.* 40, 485 (1966)
- 183 JOWSEY, J. and B. L. RIGGS: Bone changes in a patient with hypervitaminosis A. *J. clin. Endocr.* 28, 1833 (1968)
- 184 JUNGE-HÜLSING, G., O. RAVE, H. WAGNER, W. HÜTHER und F. HILGENBERG: Beitrag zur Frage der Vitamin-D-Stoßbehandlung. *Dtsch. med. Wschr.* 94, 1877 (1969)

- 185 KAHIL, M., B. ORMAN, F. GYORKEY and H. BROWN: Hypercalcemia. Experience with phosphate and sulfate therapy. *J. Amer. med. Ass.* 201, 721 (1967)
- 186 KAISER, W. und W. PONSOLD: Über die Möglichkeit zur Diagnose der relativen Nebenschilddrüseninsuffizienz durch Infusion von Äthylen-diamintetraacetat. *Klin. Wschr.* 37, 1183 (1959)
- 187 KARL, H. J. und U. HAUBOLD: Lokalisation des Nebenschilddrüsenadenoms. *Dtsch. med. Wschr.* 94, 228 (1969)
- 188 KARPATI, G. and B. FRAME: Neuropsychiatric disorders in primary hyperparathyroidism. *Arch. Neurol.* 10, 387 (1964)
- 189 KEATING, F. R.: Diagnosis of primary hyperparathyroidism. *J. Amer. med. Ass.* 178, 547 (1961)
- 190 KEATING, F. R.: The clinical problem of primary hyperparathyroidism. *Med. clin. North Amer.* 54, 511 (1970)
- 191 KENNEDY, J. W., F. S. TANZER and R. V. TALMAGE: Plasma phosphate and the hypocalcemic response of intact, parathyroidectomized and nephrectomized rats to thyrocalcitonin. *Endocrinology* 85, 657 (1969)
- 192 KENNY, F. M. and M. A. HOLLIDAY: Hypoparathyroidism, moniliasis, Addison's and Hashimoto's diseases. *New Engl. J. Med.* 271, 708 (1964)
- 193 KING, L. R., R. M. PORTNOY, R. E. GOLDSMITH and E. ZALME: Serum calcium homeostasis following thyroid surgery as measured by ethylenediamine tetraacetate infusion. *J. clin. Endocr.* 25, 577 (1965)
- 194 KING, R. G. and S. W. STANBURY: Magnesium metabolism in primary hyperparathyroidism. *Clin. Sci.* 39, 281 (1970)
- 195 KISTLER, H. J. und W. NEUBAUER: Phosphatbehandlung bei Hypercalcämie. *Klin. Wschr.* 48, 741 (1970)
- 196 KNAPP, M. S. and K. R. GOUGH: An unusual neurological manifestation of hypocalcaemia. *Lancet* (1967) *I*, 475
- 197 KRACHT, J., U. HACHMEISTER, J. H. BREUSTEDT and M. LENKE: Immunohistological studies on thyrocalcitonin in C-cells. *Endokrinologie* 52, 395 (1968)
- 198 KRACHT, J., U. HACHMEISTER und H. KRUSE: Thyreocalcitonin und die C-Zellen der Schilddrüse. *Münch. med. Wschr.* 110, 203 (1968)
- 199 KROKOWSKI, E.: Möglichkeiten zur Bestimmung des Skelett-Calziumgehaltes in der Klinik. *Dtsch. med. Wschr.* 91, 60 (1966)
- 200 KROKOWSKI, E.: Frühdiagnose und Verlauf der Osteoporose. *Münch. med. Wschr.* 109, 1981 (1967)
- 201 KROKOWSKI, E.: Quantitativer röntgenologischer Nachweis der Skeletdemineralisation. *Radiologe* 9, 138 (1969)
- 202 KRÜSKEMPER, H. L.: Osteoporose in der Postmenopause. *Gynaekologe* 2, 145 (1970)
- 203 KRULL, G. H., H. MULLER, B. LEINJNSE and J. GERBRANDY: Venous compression test in hyperparathyroidism. *Lancet* (1969) *II*, 174

- 204 KUHLENCORDT, F.: Pathogenese und Therapie der Osteoporose. Internist 7, 552 (1966)
- 205 KUHLENCORDT, F.: Therapie der Hypercalcämie. Dtsch. med. Wschr. 92, 671 (1967)
- 206 KUHLENCORDT, F.: Der Hyperparathyreoidismus (Standpunkt des Klinikers). Symp. Dtsch. Ges. Endokr. 14, 7 (1968)
- 207 KUHLENCORDT, F., H.-P. KRUSE, C. LOZANO-TONKIN und L. ECKER-MEIER: Therapie der Osteoporose mit Natriumfluorid. Dtsch. med. Wschr. 94, 1730 (1969)
- 208 KUHLENCORDT, F., H.-P. KRUSE und C. LOZANO-TONKIN: Biopsische Klassifizierung der Osteoporose nach Stadium und Aktivität. Dtsch. med. Wschr. 95, 1791 (1970)
- 209 KUHLENCORDT, F., W. BAUDITZ, C. LOZANO-TONKIN, H.-P. KRUSE, H. J. AUGUSTIN, W. REHPENNING und H. BARTHELHEIMER: Osteopathien und Calcium-Phosphat-Stoffwechsel bei chronischer Hämodialyse. Klin. Wschr. 49, 134 (1971)
- 210 KYLE, L. H., M. SCHAAP and J. J. CANARY: Phosphate clearance in the diagnosis of parathyroid dysfunction. Amer. J. Med. 24, 240 (1958)
- 211 LAFFERTY, F. W., G. E. SPENCER, jr. and O. H. PEARSON: Effects of androgens, estrogens and high calcium intakes on bone formation and resorption in osteoporosis. Amer. J. Med. 36, 514 (1964)
- 212 LANGNESS, U. und H. BEHNKE: Klinik und Genetik der Osteogenesis imperfecta. Dtsch. med. Wschr. 95, 209 (1970)
- 213 —, Leading Article. Osteoporosis. Brit. med. J. (1971) 1, 566
- 214 LEQUIN, R. M., W. H. L. HACKENG and W. SCHOPMAN: A radioimmunoassay for parathyroid hormone in man. Acta endocr. (Kbh.), Suppl. 138, 185 (1969)
- 215 LEVINSON, M. P. and J. F. COOPER: Urological findings in 58 surgically verified cases of parathyroid adenoma. J. Urol. 96, 1 (1966)
- 216 LIBERMAN, U. A., O. SPERLING, A. ATSMON, M. FRANK, M. MODAN and A. DE VRIES: Metabolic and calcium kinetic studies in idiopathic hypercalciuria. J. clin. Invest. 47, 2580 (1968)
- 217 LIFSHITZ, F., H. C. HARRISON and H. E. HARRISON: Influence of parathyroid function upon the in vitro transport of calcium and phosphate by the rat intestine. Endocrinology 84, 912 (1969)
- 218 LOZANO-TONKIN, C.: Die Knochenbiopsie und ihre Indikationen in der inneren Medizin. Münch. med. Wschr. 110, 2213 (1968)
- 219 LOZANO-TONKIN, C.: Hypokalzaemische Tetanie. Differentialdiagnose und Therapie. Fortschr. Med. 78, 243 (1969)
- 220 LOZANO-TONKIN, C., F. KUHLENCORDT und H. BARTHELHEIMER: Der Hyperparathyreoidismus vom Standpunkt der inneren Medizin. In: Der autonome und regulative Hyperparathyreoidismus (S. 62). Hrsg. V. BAY. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1969



- 221 LUMB, G. A., E. B. MAER and S. W. STANBURY: The apparent vitamin D resistance of chronic renal failure. *Amer. J. Med.* 50, 421 (1971)
- 222 LUND, H.: Corticosteroid osteoporosis and treatment with anabolic hormone. *Acta med. Scand.* 174, 735 (1963)
- 223 McLEAN, F. C. and A. B. HASTINGS: Clinical estimation and significance of calcium ion concentrations in the blood. *Amer. J. med. Sci.* 189, 601 (1935)
- 224 MEISSNER, J.: Über die radiologischen Verfahren zur Bestimmung des Mineralsalzgehaltes im Knochen. *Radiologe* 9, 129 (1969)
- 225 MELICK, R. A., G. D. AURBACH and J. T. POTTS: Distribution and half-life of  $^{131}\text{I}$ -labeled parathyroid hormone in the rat. *Endocrinology* 77, 198 (1965)
- 226 MELSON, G. L., L. R. CHASE and G. D. AURBACH: Parathyroid hormone-sensitive adenylyl cyclase in isolated renal tubules. *Endocrinology* 86, 511 (1970)
- 227 MERZ, W. A.: Die Streckenmessung an gerichteten Strukturen im Mikroskop und ihre Anwendung zur Bestimmung von Oberflächen-Volumen-Relationen im Knochengewebe. *Mikroskopie* 22, 132 (1967)
- 228 MERZ, W. A. and R. K. SCHENK: Quantitative structural analysis of human cancellous bone. *Acta anat.* 75, 54 (1970)
- 229 MERZ, W. A. and R. K. SCHENK: A quantitative histological study on bone formation in human cancellous bone. *Acta anat.* 76, 1 (1970)
- 230 MEYER, J. S. and W. ABDEL-BARI: Granules and thyrocalcitonin-like activity in medullary carcinoma of the thyroid gland. *New Engl. J. Med.* 278, 523 (1968)
- 231 MILCH, R. A., D. P. RALL and J. E. TOBIE: Bone localization of the tetracyclines. *J. nat. Cancer Inst.* 19, 87 (1957)
- 232 MOORE, E. W.: Ionized calcium in normal serum, ultrafiltrates, and whole blood determined by ion-exchange electrodes. *J. clin. Invest.* 49, 318 (1970)
- 233 MOSELEY, J. M., E. W. MATTHEWS, R. H. BREED, L. GALANTE, A. TSE and I. MACINTYRE: The ultimobranchial origin of calcitonin. *Lancet* (1968) *I*, 108
- 234 MOSHKOWITZ, A., A. ABRAHAMOV and S. PISANTI: Congenital hypoparathyroidism simulating epilepsy, with other symptoms and dental signs of intra-uterine hypocalcemia. *Pediatrics* 44, 401 (1969)
- 235 MOSS, P. D. and C. P. McEVEDY: An epidemic of overbreathing among schoolgirls. *Brit. med. J.* (1966) 2, 1295
- 236 MOURE, J. M. B.: The electroencephalogramm in hypercalcemia. *Arch. Neurol.* 17, 34 (1967)
- 237 MULDOWNY, F. P., R. FREANEY and D. McGEENEY: Renal tubular acidosis and amino-aciduria in osteomalacia of dietary or intestinal origin. *Quart. J. Med.* 37, 517 (1968)



- 238 NATHANIELS, E. K., A. M. NATHANIELS and C. WANG: Mediastinal parathyroid tumors. A clinical and pathological study of 84 cases. *Ann. Surg.* 171, 165 (1970)
- 239 NEHER, R., B. RINIKER, H. ZUBER, W. RITTEL und F. W. KAHNT: Thyrokalzitonin. Struktur von alpha-Thyrokalzitonin. *Helv. chim. Acta* 51, 917 (1968)
- 240 NIAL, H. D., H. KEUTMANN, R. SAUER, M. HOGAN, B. DAWSON, G. D. AURBACH and J. POTTS: The amino acid sequence of bovine parathyroid hormone I. *Z. Physiol. Chem.* 351, 1586 (1970)
- 241 NORDIN, B. E. C., E. BARNETT, J. MACGREGOR and J. NISBET: Lumbar spine densitometry. *Brit. med. J.* (1962) 1, 1793
- 242 NORDIN, B. E. C. and M. PEACOCK: Role of kidney in regulation of plasma calcium. *Lancet* (1969) II, 1280
- 243 NORDIN, B. E. C.: Clinical significance and pathogenesis of osteoporosis. *Brit. med. J.* (1971) 1, 573
- 244 NORMAN, A. W., J. F. MYRTLE, R. J. MIDGETT and H. G. NOWICKI: 1,25-Dihydroxycholecalciferol: Identification of the proposed active form of vitamin D<sub>3</sub> in the intestine. *Science* 173, 51 (1971)
- 245 OHLSSON, L.: Renal functions in hyperparathyroidism. *Acta endocr. (Kbh.)* 63, 161 (1970)
- 246 OLAH, A. J. und R. K. SCHENK: Veränderungen des Knochenvolumens und des Knochenbaus in menschlichen Rippen und ihre Abhängigkeit von Alter und Geschlecht. *Acta anat.* 72, 584 (1969)
- 247 OLAH, A. J., M. A. DAMBACHER, J. GUNCAGA und H. G. HAAS: Histologisch-morphometrische Untersuchungen über die Wirkung von Calzitonin bei Skeleterkrankungen. *Symp. Dtsch. Ges. Endokr.* 16, 343 (1970)
- 248 OLSON, E. B. and H. F. DE LUCA: 25-Hydroxycholecalciferol: Direct effect on calcium transport. *Science* 165, 405 (1969)
- 249 O'MALLEY, B. W. and P. O. KOHLER: Hypoparathyroidism. *Postgraduate Medicine* 44, Heft 4, 5 und 6 (1968)
- 250 O'RIORDAN, J. L. H., G. D. AURBACH and J. T. POTTS: Immunological reactivity of purified human parathyroid hormone. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 63, 692 (1969)
- 251 O'RIORDAN, J. L. H., J. PAGE, D. N. S. KERR, J. WALLS, J. MOORHEAD, R. E. CROCKETT, H. FRANZ and E. RITZ: Hyperparathyroidism in chronic renal failure and dialysis osteodystrophy. *Quart. J. Med.* 39, 359 (1970)
- 252 PAK, C. Y., J. WORTSMAN, J. E. BENETT, C. S. DELEA and F. C. BARTTER: Control of hypercalcemia with cellulose phosphate. *J. clin. Endocr.* 28, 1829 (1968)
- 253 PALMIERI, G. M. A., L. P. ELIEL and J. HAWRYLKO: Human urinary polypeptides with parathyroid-like activity. *J. clin. Endocr.* 28, 1571 (1968)
- 254 PALMIERI, G. M. A., J. S. THOMPSON and L. P. ELIEL: Modifications of plasma magnesium by thyrocalcitonin, parathyroid extract and cortisone. *Endocrinology* 84, 1509 (1969)

- 255 PALOYAN, E.: Recent developments in the early diagnosis of hyperparathyroidism. *Surg. Clin. North. Amer.* 47, 61 (1967)
- 256 PALOYAN, E., M. FORLAND and J. R. PICKLEMAN: Hyperparathyroidism co-existing with hypertension and prolonged thiazide administration. *J. Amer. med. Ass.* 210, 1243 (1969)
- 257 PARFITT, A. M.: Study of parathyroid function in man by EDTA-infusion. *J. clin. Endocr.* 29, 569 (1969)
- 258 PARFITT, A. M.: Chlorothiazide-induced hypercalcemia in juvenile osteoporosis and hyperparathyroidism. *New Engl. J. Med.* 281, 55 (1969)
- 259 PASCHEN, K. und P. G. SPIEKERMANN: Atomabsorptions-Spektralphotometrie. *Dtsch. med. Wschr.* 95, 2577 (1970)
- 260 PAYNE, R. L and C. W. FITCHETT: Hyperparathyroid crisis: Survey of the literature and a report of two additional cases. *Ann. Surg.* 161, 737 (1965)
- 261 PEACOCK, M., F. KNOWLES and B. E. C. NORDIN: Effect of calcium administration and deprivation on serum and urin calcium in stone-forming and control subjects. *Brit. med. J.* (1968) 2, 729
- 262 PEACOCK, M., W. G. ROBERTSON and B. E. C. NORDIN: Relation between serum and urinary calcium with particular reference to parathyroid activity. *Lancet* (1969) 1, 384
- 263 PICKLEMAN, J. R., F. H. STRAUS, M. FORLAND and E. PALOYAN: Thiazide-induced parathyroid stimulation. *Metabolism* 18, 867 (1969)
- 264 POPOVTZER, M. M., S. G. MASSRY, J. W. COBURN, M. H. KOPPEL, J. J. DRINKARD and C. R. KLEEMAN: Calcium infusion test in renal failure. *Nephron* 7, 400 (1970)
- 265 POSEN, S., F. C. NEALE and J. S. CLUBB: Heat inactivation in the study of human alkaline phosphatase. *Ann. int. Med.* 62, 1234 (1966)
- 266 POTCHEN, E. J., H. G. WATTS and H. K. AWWAD: Parathyroid scintiscanning. *Radiol. Clin. North. Amer.* 5, 267 (1967)
- 267 POTTER, W. M., L. F. GREENE and F. R. KEATING jr.: Vesical calculi and hyperparathyroidism. *J. Urol.* 96, 203 (1966)
- 268 POTTS, J. T., H. T. KEUTMANN, H. NIALL, L. DEFTOS, H. B. BRWER and G. D. AURBACH: Covalent structure of bovine parathyroid hormone in relation to biological and immunological activity. In: *Parathyroid Hormone and thyrocalcitonin*. Exc. Med. Found. Amsterdam 1968, hrsg. von R. V. TALMAGE and L. F. BELANGER, S. 44
- 269 PRIDGEN, W. R., R. L. RICHARDSON, F. W. CHAPPELL and S. A. PRIDGEN: Primary hyperparathyroidism: Diagnosis and surgical management. *South. Med. J.* 62, 503 (1969)
- 270 RAMAN, A.: Determination of ionized calcium in serum with a calcium electrode. *Biochem. Med.* 3, 369 (1970)
- 271 RASMUSSEN, H., H. SHIRASU, E. OGATA and C. HAWKER: Parathyroid hormone and mitochondrial metabolism. *J. biol. Chem.* 242, 4669 (1967)
- 272 REISERT, P. M.: Endokrin bedingte Osteoporosen. *Med. Klin.* 61, 1021 (1966)

- 273 REISS, E. and J. M. CANTERBURY: A radioimmunoassay for parathyroid hormone in man *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 128, 501 (1968)
- 274 REISS, E. and J. M. CANTERBURY: Primary hyperparathyroidism. Application of radioimmunoassay to differentiation of adenoma and hyperplasia and to preoperative localization of hyperfunctioning parathyroid glands. *New Engl. J. Med.* 280, 1381 (1969)
- 275 REISS, E., J. M. CANTERBURY and A. KANTER: Circulating parathyroid hormone concentration in chronic renal insufficiency. *Arch. int. Med.* 124, 417 (1969)
- 276 REISS, E.: Primary hyperparathyroidism: A simplified approach to diagnosis. *Med. Clin. North Amer.* 54, 131 (1970)
- 277 REITZ, R. E., J. J. POLLARD, C. A. WANG, D. J. FLEISCHLI, O. COPE, T. M. MURRAY, L. DEFTOS and J. T. POTTS: Localization of parathyroid adenomas by selective venous catheterization and radioimmunoassay. *New Engl. J. Med.* 281, 348 (1969)
- 278 REUTTER, F. W., R. SIEBENMANN and M. PAJAROLA: Fluoride in Osteoporosis, S. 143, und SCHENK, R. K., W. A. MERZ and F. W. REUTTER: Fluoride in osteoporosis. Quantitative histological studies on bone structure and bone remodelling in serial biopsies of the iliac crest. In: *Fluoride in medicine*. Ed. T. L. VISCHER, Hans Huber, Bern-Stuttgart-Wien 1970
- 279 RICH, C., E. KLINIK, R. SMITH and B. GRAHAM: Measurement of bone mass from ultrasonic transmission time. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 123, 282 (1966)
- 280 RITZ, E., B. KREMPIEN, H. KUHN and F. HEUCK: Dialysis bone disease. *Isr. J. med. Sci.* 7, 520 (1971)
- 281 ROBERTSON, W. G.: Measurement of ionized calcium in biological fluids. *Clin. chim. Acta* 24, 149 (1969)
- 282 ROBINSON, C. J., T. J. MARTIN and I. MAC INTYRE: Phosphaturic effect of thyrocalcitonin. *Lancet* (1966) II, 83
- 283 ROBINSON, C. J., T. J. MARTIN, E. W. MATTHEWS and I. MAC INTYRE: Mode of action of thyrocalcitonin. *J. Endocr.* 39, 71 (1967)
- 284 ROBINSON, K. C., M. H. KALLBERG and M. F. CROWLEY: Idiopathic hypoparathyroidism presenting as dementia. *Brit. med. J.* (1954) 2, 1203
- 285 ROELSEN, E. and L. PAULSEN: Hypercalcemia treated with sodium phytate. *Acta med. Scand.* 175, 751 (1964)
- 286 ROTTER, W.: Zur Problematik der gutartigen hyperplasiogenen und bösartigen autonomen Blastome. *Dtsch. med. Wschr.* 90, 1117 (1965)
- 287 RYAN, W. G., T. B. SCHWARTZ and G. NORTHROP: Experiences in the treatment of Paget's disease of bone with mithramycin. *J. Amer. med. Ass.* 213, 1153 (1970)
- 288 SAVORY, J., J. W. WIGGINS and M. G. HEINTGES: Measurements of calcium and magnesium in serum and urine by atomic absorption spectrometry. *Amer. J. Clin. Pathology* 51, 720 (1969)

- 289 SCHAEFER, K., P. SCHAEFER, P. KOEPPE, A. OPITZ und D. HÖFFLER: Untersuchungen zur Frage der urämischen Osteopathie. Dtsch. med. Wschr. 93, 1018 (1968)
- 290 SCHAEFER, K. und A. OPITZ: Aktuelle Probleme azotämischer Knochenkrankungen (Übersicht). Dtsch. med. Wschr. 95, 84 (1970)
- 291 SCHENK, R. K. und W. A. MERZ: Histologisch-morphometrische Untersuchungen über Altersatrophie und senile Osteoporose in der Spongiosa des Beckenkammes. Dtsch. med. Wschr. 94, 206 (1969)
- 292 SCHENK, R. K., W. A. MERZ und J. MÜLLER: A quantitative histological study on bone resorption in human cancellous bone. Acta anat. 74, 44 (1969)
- 293 SCHLÖNDORFF, G.: Anabole Hormone und Stimmstörungen. Dtsch. med. Wschr. 91, 555 (1966)
- 294 SCHMITH, R. N. and H. C. K. LALJEE: Thyrocalcitonin deficiency after treatment of thyroid disorders by surgery or radioiodine. Brit. med. J. (1967) 4, 589
- 295 SCHMUZIGER, P. und R. FLURY: Störungen des Calcium- und Phosphatstoffwechsels beim multiplen Myelom. Schweiz. Med. Wschr. 92, 1085 (1962)
- 296 SCHNEIDER, C.: Möglichkeiten zur präoperativen Lokalisation von Epithelkörperchenadenomen. In: Der autonome und regulative Hyperparathyreoidismus [S. 88], hrsg. V. BAY, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1969
- 297 SCHULTE, F. J., H. G. TEN BRUGGENCATE und U. DOUTHEIL: Die Impulse in sensiblen Nervenfasern bei experimenteller Hypocalcämie. Unter besonderer Berücksichtigung von Herz-, Gefäß- und Lungenrezeptoren. Klin. Wschr. 42, 140 (1964)
- 298 SCHUSTER, W., K. H. REISS und K. KRAMER: Quantitative Mineralsalzbestimmung am kindlichen Skelett. Dtsch. med. Wschr. 94, 1983 (1969)
- 299 SCHWAIGER, M. und G. RODECK: Zur Chirurgie der Nebenschilddrüsen. Chirur. 40, 294 (1969)
- 300 SCHWALBE, F. C. and W. C. THOMAS: On the genesis of hyperventilation tetany. Clin. Res. 11, 227 (1963)
- 301 SCHWARZ, G.: Pseudohypoparathyreoidismus. Symp. Dtsch. Ges. Endokr. 14, 45 (1968)
- 302 SCHWARZ, G.: Kompensation artifizieller Hyperkalzämien in Abhängigkeit von der Schilddrüsenfunktion. Med. Klin. 64, 537 (1969)
- 303 SCHWARZ, K. und P. C. SCRIBA: Endokrin bedingte Encephalopathien. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 72, 238 (1966)
- 304 SEEMANN, N.: Untersuchungen zur Häufigkeit der lymphozytären Parathyreoiditis. Dtsch. med. Wschr. 92, 106 (1967)
- 305 SEIFERT, G.: Verkalkung und Calciphylaxie (Übersicht). Dtsch. med. Wschr. 90, 2334 (1965)



- 306 SEVASTIKOGLU, J. A., R. D. RAY, S. O. HJERTQUIST and E. BERGQUIST: Vitamin D and skeletal metabolism. Experimental studies in the rat. *Acta orthop. Scand. Suppl.* 136 (1970)
- 307 SHELPH, W. D., T. H. STEELE and R. E. RIESELBACH: Comparison of urinary phosphate, urate and  $Mg^{++}$  excretion following PTH administration to normal man. *Metabolism* 18, 63 (1969)
- 308 SHERWOOD, L. M., J. L. H. O'RIORDAN, G. D. AURBACH and J. T. POTTS, jr.: Production of parathyroid hormone by nonparathyroid tumors. *J. clin. Endocr.* 27, 140 (1967)
- 309 SHERWOOD, L. M. and E. E. PARRIS: Physiologic and pharmacologic regulation of bone resorption. *New Engl. J. Med.* 282, 909 (1970)
- 310 SIDLER, Y.: Zur Osteogenesis imperfecta. *Schweiz. med. Wschr.* 101, 88 (1971)
- 311 SIEBER, R., M. BRUGGER, B. KAMBER, B. RINIKER und W. RITTEL: Menschliches Calcitonin, die Synthese von Calcitonin-M. *Helv. chim. Acta* 51, 2057 (1968)
- 312 SIMPSON, J. A.: Aphonia and deafness in hyperparathyroidism. *Brit. med. J.* (1954) 1, 494
- 313 SINGER, F. R., R. M. NEER, T. M. MURRAY, H. T. KEUTMANN, L. J. DEFTOS and J. T. POTTS: Mithramycin treatment of intractable hypercalcemia due to parathyroid carcinoma. *New Engl. J. Med.* 283, 634 (1970)
- 314 SINGLETON, A. O. and J. ALLUMS: Identification of parathyroid glands by toluidine blue staining. *Arch. Surg.* 100, 372 (1970)
- 315 SJÖBERG, H. E.: Retention of oral  $^{45}Ca$  in akromegaly. *Horm. Metab. Res.* 1, 136 (1969)
- 316 SORENSON, J. A. and J. R. CAMERON: A reliable in vivo measurement of bone-mineral content. *J. Bone Joint Surg.* 49 A, 481 (1967)
- 317 STEPHENS, C. L. and H. BRAUNSTEIN: Hypocalcemic activity of serum in patients with medullary carcinoma of the thyroid. *Amer. J. clin. Path.* 52, 170 (1969)
- 318 STRICKLAND, N. J., A. M. BOLD and W. E. MEDD: Bronchial carcinoma with hypercalcemia simulating cerebral metastases. *Brit. med. J.* (1967) 3, 590
- 319 STRUPPLER, A.: Das Tetanie-Syndrom. Eine periphere oder zentrale Störung? *Münch. med. Wschr.* 106, 702 (1964)
- 320 STURTRIDGE, W. C. and M. KUMAR: Assay of calcitonin in human plasma. *Lancet* (1968) i, 725
- 321 SUH, S. M., S. W. KOOH, A. M. CHAN, D. FRASER and A. H. TASHJIAN jr.: Pseudohypoparathyroidism: No improvement following total thyroidectomy. *J. clin. Endocr.* 29, 429 (1969)
- 322 SUKI, W. N., J. J. YIUM, M. VON MINDEN, C. SALLER-HEBERT, G. EKNOYAN and M. MARTINEZ-MALDONADO: Acute treatment of hypercalcemia with furosemide. *New Engl. J. Med.* 283, 836 (1970)



- 323 SZASZ, G., P. ROSENTHAL und W. FRITZSCHE: Die  $\gamma$ -Glutamyl-Transpeptidase-Aktivität im Serum bei hepatobiliären Erkrankungen. Dtsch. med. Wschr. 94, 1911 (1969)
- 324 TASHJIAN, A. H. and E. F. VOELKEL: Decreased thyrocalcitonin in thyroid glands from patients with hyperparathyroidism. J. clin. Endocr. 27, 1353 (1967)
- 325 TASHJIAN, A. H., B. G. HOWLAND, K. E. W. MELVIN and C. S. HILL: Immunoassay of human calcitonin. Clinical measurement, relation to serum calcium and studies in patients with medullary carcinoma. New Engl. J. Med. 283, 890 (1970)
- 326 TASHJIAN, A. H., A. G. FRANTZ and J. B. LEE: Pseudohypoparathyroidism: Assays of parathyroid hormone and thyrocalcitonin. Proc. Nat. Acad. Sci. 56, 1138 (1966)
- 327 TASHJIAN, A. H.: Immunoassay of thyrocalcitonin. I. The method and its serological specificity. Endocrinology 84, 140 (1969)
- 328 TAYLOR, A. N. and R. H. WASSERMAN: Vitamin D<sub>3</sub>-induced calcium-binding protein: partial purification, electrophoretic visualization and tissue distribution. Arch. Biochem. 119, 536 (1967)
- 329 TELLER, W. und G. SCHELLONG: Das Albright-Syndrom. Dtsch. Ärztebl. 62, 429 (1965)
- 330 TEXTER, E. C. and H. C. LAURETA: The milk-alkali-syndrome. Amer. J. Digest. Dis. 11, 413 (1966)
- 331 THIEMANN, K. J.: Methoden zur Diagnostik der Osteoporose aus radiologischer Sicht. Internist 7, 564 (1966)
- 332 THOMANN, H.: Über die Stauungspapille bei Tetanie. Klin. Mbl. f. Augenheilk. 145, 406 (1964)
- 333 THOMAS, W. C., A. M. LEWIS and E. D. BIRO: Effect of alkali administration on calcium metabolism. J. clin. Endocr. 27, 1328 (1967)
- 334 THOREN, L. and I. WERNER: Hyperparathyroidism. Clinical observations in a series of 85 patients. Acta chir. Scand. 135, 395 (1969)
- 335 TRANSBØL, I. and B. HALVER: Relation of renal glycosuria and parathyroid function in hypercalcemic sarcoidosis. J. clin. Endocr. 27, 1193 (1967)
- 336 TRANSBØL, I., S. HAHNEMANN and I. HORNUM: Ionized, ultrafiltrate and total calcium in serum in hyperparathyroidism. Acta endocr. (Kbh.) 65, 385 (1970)
- 337 TRANSBØL, I., I. HORNUM, S. HAHNEMANN, E. HASNER, H. OEHELENSCHLAGER, H. DIEMER and K. LOCKWOOD: Tubular reabsorption of calcium in the differential diagnosis of hypercalcemia. Acta med. Scand. 188, 505 (1970)
- 338 VALLEE, B. L., W. E. C. WACKER and D. D. ULMER: Magnesium deficiency tetany syndrome in man. New Engl. J. Med. 262, 155 (1960)
- 339 VANSELOW, K. und F. HEUCK: Kritische Überlegungen zur radiologischen Bestimmung des Knochenmineralgehaltes. Fortschr. Röntgenstr. 112, 344 (1970)

- 340 WAGNER, A. und J. SCHAAF: Vergleichende Untersuchungen mit und ohne photometrisches Meßverfahren über den Grad osteoporotischer Veränderungen im Röntgenbild. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 207, 364 (1961)
- 341 WALSER, M.: Ion association. VI. Interactions between calcium, magnesium, inorganic phosphate, citrate and protein in normal human plasma. *J. clin. Invest.* 40, 723 (1961)
- 342 WANG, C.-A., L. M. MILLER, A. L. WEBER and S. M. KRANE: Pseudogout. A diagnostic clue to hyperparathyroidism. *Amer. J. Surg.* 117, 558 (1969)
- 343 WANG, C., R. E. REITZ, J. J. POLLARD, D. J. FLEISCHLI, T. M. MURRAY, L. J. DEFTOS, J. T. POTTS and O. COPE: Localization of hyperfunctioning parathyroids. *Amer. J. Surg.* 119, 462 (1970)
- 344 WILLIAMS, G. A., E. N. BOWSER, W. J. HENDERSON and V. UZGIRIS: Effects of vitamin D and cortisone on intestinal absorption of calcium in the rat. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 106, 664 (1961)
- 345 WILLS, M. R.: Fundamental physiological role of parathyroid hormone in acid-base homeostasis. *Lancet* (1970) II, 802
- 346 WILLS, M. R.: Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Lancet* (1971) I, 849
- 347 WINNACKER, J. L., K. L. BECKER and S. KATZ: Endocrine aspects of sarcoidosis. *New Engl. J. Med.* 278, 427 (1968)
- 348 WOLF, H.: Rachitisprophylaxe beim Säugling. *Dtsch. med. Wschr.* 95, 1530 (1970)
- 349 WOODHOUSE, N. J. Y., P. BORDIER, M. FISHER, G. F. JOPLIN, M. REINER, D. N. KALU, G. V. FOSTER and I. MAC INTYRE: Human calcitonin in the treatment of Paget's bone disease. *Lancet* (1970) I, 1139
- 350 YEAGER, R. M. and E. T. KREMENTZ: Toluidine blue in identification of parathyroid glands at operation. *Ann. Surg.* 169, 829 (1969)
- 351 YENDT, E. R.: Renal calculi. *Canad. med. Ass. J.* 102, 479 (1970)
- 352 ZANELLI, J. M., D. J. LEA and J. A. NISBET: A bioassay method in vitro for parathyroid hormone. *J. Endocr.* 43, 33 (1969)
- 353 ZIEGLER, R., B. LEMMER, H. MINNE und E. F. PFEIFFER: Über die biologische Wirksamkeit pharmazeutischer Parathormon-Präparate. *Dtsch. med. Wschr.* 91, 2114 (1966)
- 354 ZIEGLER, R., B. LEMMER und E. F. PFEIFFER: Über die Einwirkung von Thyrocalcitonin auf die Phosphaturie. *Klin. Wschr.* 45, 34 (1967)
- 355 ZISMAN, E., C. Y. C. PAK and F. C. BARTTER: Hyperabsorption of calcium in patients with nephrolithiasis as measured by a new isotopic technic. *J. clin. Invest.* 46, 1136 (1967)
- 356 ZISMAN, E., M. LOTZ, M. E. JENKINS and F. C. BARTTER: Studies in pseudohypoparathyroidism. Two new cases with a probable selective deficiency of thyrotropin. *Amer. J. Med.* 46, 464 (1969)

## Sachverzeichnis

- Achillessehnenreflexzeit I/32
- , Myxödem I/73
- Adduktorenschmerz, Osteomalazie I/209
- Adenom, toxisches, Behandlung I/62
- , —, Klinik I/47
- Adipositas, Schilddrüsenunterfunktion I/76
- Adrenalinüberempfindlichkeit I/7
- Adynamie, Hyperthyreose I/11
- Akromegalie, Hyperkalzämie I/197
- Akro-Paraesthesien I/151
- Albright-Syndrom I/199
- Alkalische Phosphatase, Hyperparathyreoidismus I/188
- , Hypoparathyreoidismus I/169
- , M. Paget I/229
- , Osteomalazie I/209
- , Osteoporose I/223
- Alkalose, Kalzium I/167
- , Tetanie I/156
- Aluminiumhydroxyd, Phosphatbinder I/172
- , renale Osteodystrophie I/214
- Anabole Steroide, Osteoporose I/227
- Anämie, Myxödem I/74
- angeborene Hypothyreose I/87
- Antikörper, thyreoidale I/68
- , —, M. Basedow I/46
- antithyreoidale Substanzen, Indikationen I/54
- , Nachteile I/54
- , Nebenwirkungen I/54
- , strumigene Wirkung I/53
- antithyreoidale Therapie I/52
- , Laboratoriumskontrolle I/53
- , Operationsvorbereitung I/54
- , Radiojodtest I/53
- , Rückfälle I/54
- Aortenstenose, supraavalvuläre, Hyperkalzämie I/196
- Appetitsteigerung, Hyperthyreose I/10
- Arzneimittelreaktionen, antithyreoidale Substanzen I/54
- AT 10® I/149
- Autoimmunkrankheit, M. Basedow I/46
- Autoimmunthyreoiditis I/68
- , Hypothyreose I/69
- autonomes Adenom I/47
- , Therapie I/62
- Azidose, renale Osteodystrophie I/213
- Azotämie, renale, Hypokalzämie I/167
- Basalganglienverkalkungen I/152, I/163
- Basedow-Koma I/52, I/63
- , auslösende Ursachen I/63
- , Differentialdiagnose I/63
- , Therapie I/64
- Basedow, Morbus s. Morbus Basedow I/1
- Beri-Beri-Herz I/6
- beschleunigter Radiojodumsatz, blande Struma I/95
- , endokriner Exophthalmus I/38
- Betarezeptorenblocker I/7
- , M. Basedow I/61
- blande Struma, Definition I/89
- , Differentialdiagnose I/95
- Brachymetakarpie I/170
- Bradykardie, Hypothyreose I/77
- Braune Tumoren I/180
- Calcaneus, Osteoporose I/232
- Carpalspasmus I/152, I/153
- Cholekalziferol I/148
- Cholesterinspiegel I/32
- Chvostek'sches Zeichen I/153
- Compacta I/242
- Corticalis, Spongiosierung I/179
- C-Zellen I/146
- C-Zellen-Karzinom I/229
- , familiäres I/230

- Densitometrie I/234  
 DENT-Test I/192  
 De Quervain-Thyreoiditis I/71  
 diagnostischer Index,  
   Hyperthyreose I/3  
 Dialyse, hyperkalzämische Krise I/204  
 Diät, kalziumarme, Hyperkalziurie I/191  
 —, —, Suppressionstest I/189  
 Differentialdiagnose, Hyperthyreose I/4, I/11, I/12  
 diffuse Struma (Hyperplasie) I/99  
 Dihydrotachysterin I/149  
 Dihydrotachysterin-Behandlung I/172  
 —, Parathyreoidektomie I/207  
 Dihydrotachysterin-Intoxikation I/159, I/196  
 1,25-Dihydroxycholekalziferol,  
   Niereninsuffizienz I/213  
 Doppelbilder, endokrine Ophthalmopathie I/35  
 Doppelstrahlmethode,  
   Krokowski I/234  
 Durchfälle, Hyperthyreose I/10  
 Dyshormonogenesen I/87, I/92  
  
 EDTA-Behandlung, Hyperkalzämie I/202  
 EDTA-Belastung I/168  
 EEG bei Tetanie I/153  
 einfacher Kropf I/97  
 einseitiger endokriner Exophthalmus,  
   Differentialdiagnose I/38  
 Ekg, Myxödem I/78  
 Elektroenzephalogramm,  
   Hyperkalzämie I/183  
 Elektromyographie, Tetanie I/153  
 Ellsworth-Howard-Test I/170  
 E.M.O.-Syndrom I/37  
 endemische Struma I/90  
 endokrine Ophthalmopathie,  
   Behandlung I/39  
 endokriner Exophthalmus,  
   Strumektomie I/40  
 endokrines Psychosyndrom,  
   Myxödem I/72  
 —, Hyperthyreose I/12  
 Entkopplung I/7, I/8  
 Enzephalopathie, thyreotoxische I/65  
  
 Epithelkörperchen I/144  
 Epithelkörperchenadenom I/173, I/181, I/205  
 —, ektopisches I/206  
 —, Histologie I/205  
 —, primärer Hyperparathyreoidismus I/193, I/205  
 —, Struma I/206  
 Epithelkörperchenhyperplasie,  
   Niereninsuffizienz I/213  
 —, primäre I/205, I/206  
 —, primäre —,  
   Hyperparathyreoidismus I/193  
 Epithelkörperchenkarzinom I/205  
 Epulis I/181, I/199  
 Erbsches Zeichen I/153  
 Ergokalziferol I/149  
 Ernährung, blande Struma I/91  
 Erythrozytenaufnahmetest  
   (Hamolsky) I/23  
 euthyreote Struma I/89  
 Exophthalmus, einseitiger I/37  
 —, endokriner I/35  
 —, —, antithyreoidale Therapie I/41  
 —, maligner, Retrobulbärbestrahlung I/40  
 — produzierender Faktor (EPF) I/38  
  
 Fanconi-Syndrom, Osteomalazie I/212  
 Faserknochen I/242  
 Fischwirbel I/219  
 Fluoridtherapie, Osteoporose I/227  
 Frakturen, Osteoporose I/215, I/219  
 —, pathologische I/180  
 —, pathologische, Knochendysplasie I/199  
 freies Schilddrüsenhormon I/22  
 Furosemid, Hyperkalzämiebehandlung I/202  
  
 Ganzkörperszintigramm I/102  
 Geburtshelferhand I/152  
 Gesamt-Serum-Kalzium I/165  
 Gewichtsabnahme, Hyperthyreose I/10  
 Glukagon, Hyperkalzämiebehandlung I/204  
 Glukagon-Infusionstest,  
   Hyperparathyreoidismus I/192  
 Glukosetoleranz, Hyperthyreose I/34



- Gluko-Amino-Phosphatdiabetes,  
   Osteomalazie I/212  
 Glycerin-1-P-Cyclus I/9  
 Gonaden, Hyperthyreose I/10  
 Graves' Disease I/1  
 Gravität, blande Struma I/91  
 Grenzhypertrophie I/184, I/187, I/198  
 Grundumsatz I/31, I/32  
 —, Hyperthyreose I/34  
 —, PB<sup>127</sup>I I/28  
 —, T<sub>3</sub>-in vitro-Test I/30  
 —, Hypothyreose I/80  
 Gynaekomastie, Hyperthyreose I/11  
 Györgyische Formel I/156
- Hämaturie I/176  
 Halbwertszeit, Plasmakortisol, Schild-  
   drüsenhormone I/14, I/47  
 Hashimoto-Struma I/68  
 Hertel-Ophthalmometer I/38  
 Herzminutenvolumen, Hyperthyreose  
   I/5  
 —, Hypothyreose I/78  
 High turnover-Osteoporose I/223  
 Hormonjodphase I/17  
 Howshipsche Lakunen I/218, I/241  
 25-Hydroxycholekalziferol I/149  
 —, renale Osteodystrophie I/212  
 Hydroxyprolin I/145  
 Hyperkaliämie, Tetanie I/156  
 Hypercholesterinämie,  
   Hypothyreose I/80  
 Hypertrophie I/174  
 —, Behandlung I/201  
 —, Behandlung, Urinausscheidung  
   I/202  
 —, DENT-Test I/192  
 —, Differentialdiagnose I/194  
 —, Dihydrotachysterin-Intoxikation  
   I/196  
 —, EEG I/183  
 —, Hyperparathyreoidismus I/184  
 —, Immobilisierung I/196  
 —, primärer Hyperparathyreoidismus  
   I/184  
 —, Psychosyndrom I/182  
 —, QT-Zeit, Ekg I/183  
 —, renale Osteodystrophie I/214  
 —, unerwartete, primärer
- Hyperparathyreoidismus I/175  
 —, Vitamin-D-Intoxikation I/196  
 Hyperkalzämiesyndrom I/199  
 Hyperkalzämische Krise I/199  
 Hyperkalzämische Krise,  
   Behandlung I/200 ff.  
 Hyperkalzitronismus I/229  
 Hyperkalziurie I/174  
 Hyperkalziurie, Hyperparathyreoidis-  
   mus I/176, I/191  
 —, idiopathische I/197  
 —, idiopathische, Behandlung I/198  
 —, idiopathische,  
   Differentialdiagnose I/198  
 —, primärer  
   Hyperparathyreoidismus I/145  
 —, tubuläre, idiopathische I/191  
 Hyperkinetisches Herzsyndrom I/7  
 Hyperkyphose BWS, Osteoporose I/221  
 Hyperlordose LWS, Osteoporose I/221  
 Hypermagnesiämie I/214  
 Hypermetabolismus I/7, I/10  
 Hyperostosen, Hypoparathyreoidismus  
   I/164  
 Hyperparathyreoidismus, akuter I/199  
 —, alkalische Phosphatase I/188  
 —, autonomer I/173  
 —, familiärer I/176  
 —, Frühdiagnose I/175  
 —, Hypertrophie I/187  
 —, Hyperphosphaturie I/188  
 —, Hypokaliämie I/176  
 —, Knochenumsatz I/178  
 —, neurologisch-psychiatrische  
   Symptome I/182  
 —, Niere I/176  
 —, Niereninsuffizienz I/177, I/212  
 —, normokalzämischer, primärer I/187  
 —, Obstipation I/177  
 —, Pankreasfunktion I/178  
 —, Pathophysiologie I/173  
 —, primärer I/173, I/174 ff.  
 —, primärer, Diagnostik I/183  
 —, primärer, Differentialdiagnose I/194  
 —, primärer,  
   Epithelkörperchenadenome I/205  
 —, primärer, Lokalisationsdiagnostik  
   I/193  
 —, primärer, Operation I/204



- , primärer, Therapie I/200
- , Prognose I/177
- , radioimmunologische Parathormonbestimmung I/185
- , regulativer I/173
- , Reihenfolge der Untersuchungen I/184
- , renale Hypertonie I/177
- , Röntgenbefunde I/180
- , Röntgen-Untersuchung I/231
- , sekundärer I/173, I/213
- , sekundärer, Parathormon I/145, I/213
- , Skelet I/178 ff.
- , Standardröntgenaufnahmen I/181
- , Symptomenhäufigkeit I/175
- , tertiärer I/173, I/214
- , tertiärer, Parathyreoidektomie I/204
- , Ulcus I/177
- Hyperphosphatämie I/187
- , Hypoparathyroidismus I/164, I/168
- , renale Osteodystrophie I/214
- , Tetanie I/156
- Hyperphosphaturie I/174, I/188
- Hyperplasie der Epithelkörperchen, primäre I/173, I/206
- Hyperthyreose, Autoimmunerkrankungen I/11
- , beschleunigter Radiojodumsatz I/17
- , Diabetes mellitus I/34
- , Differentialdiagnose I/4
- , Gravidität, Therapie I/55
- , Hyperkalzämie I/33, I/197
- , Nebennierenrindenfunktion I/33
- , Symptome, diagnostische Wertigkeit I/4
- , Therapie bei endokrinem Exophthalmus I/40
- Hyperthyreosis factitia I/51
- Hypertonie, Hyperparathyroidismus I/183
- Hyperventilation, Provokationsmethode I/153
- , symptomatische I/159
- , willkürliche I/158
- Hyperventilationssyndrom I/158
- Hyperventilationstetanie I/157
- Hyperzirkulation I/5
- Hypocholesterinämie, Hyperthyreose I/32
- Hypogonadismus, Osteoporose I/227
- Hypokalzämie I/164
- , Differentialdiagnose I/169
- , Hypalbuminämie I/170
- , Krampfanfälle I/152
- , Laktation I/170
- , Niereninsuffizienz I/170, I/213
- , Osteomalazie I/169
- , Pankreasnekrose I/170
- , Parathyreoidektomie I/207
- , Rachitis I/169
- , renale Osteodystrophie I/213
- , Tetanie I/154, I/169
- , Ursachen I/169
- Hypokalziurie, Hypoparathyroidismus I/168
- Hypomagnesiämie, Hypoparathyroidismus I/168, I/172
- , Tetanie I/156
- Hypometabolismus, euthyreoter I/83
- Hypoparathyroidismus I/159
- , Ätiologie I/160
- , akuter I/160
- , chronischer I/161
- , Differentialdiagnose I/168
- , familiärer I/161
- , idiopathischer I/160, I/161
- , kindlicher I/161
- , Knochenumbau I/164
- , kongenitaler I/161
- , Krampfanfälle I/152
- , parathyreopriver I/160
- , partieller I/160, I/168
- , QT-Zeit, Ekg I/168
- , Strumaresektion I/160
- , Tetanie I/159
- , Therapie I/171
- , transitorischer I/160, I/207
- Hypophosphatämie I/174
- , Hyperparathyroidismus I/191
- Hypoproteinämie, Kalzium I/167
- Hypothyreose I/71 f.
- , angeborene I/87
- , Diagnostik I/80
- , erworbene, Einteilung I/82
- , Fettsucht I/76
- , Jodmangel I/83

- nach Radiojodtherapie I/56
- , Röntgenbestrahlung I/83
- , Ursachen I/81
- Hypothyreote Struma I/92
- iatrogene Struma I/91
- Immobilisierung, Urolithiasis I/196
- Index der freien Schilddrüsen-  
hormone I/30
- Jodbasedow I/51, I/99
- Jodbehandlung, Struma I/99
- Jodid, anorganisches im Plasma I/17
- Jodidphase I/16
- Jodidtransport I/14
- Jodinase I/14
- Jodination I/14
- Jodisation I/14
- Jodfehlverwertungen I/92
- Jodmangel I/51
- , Struma I/90 ff.
- Jodprophylaxe I/51 I/91
- , Kretinismus I/88
- , Struma I/97
- Jodsalz I/97
- Kälteempfindlichkeit, Myxödem I/73
- Kaliummangel, Hyperthyreose I/11
- Kalkausfällungen, hyperkalzämische  
Krise I/200
- kalte Knoten I/101
- Kalzifizierungen, metastatische I/200,  
I/213
- Kalziphylaxie I/200
- Kalzitonin I/146 ff.
- , biologische Wirkungen I/147
- , Entdeckung I/146, I/150
- , Hyperkalzämiebehandlung I/203
- , hypokalzämische Wirkung I/147
- , klinische Bedeutung I/229
- , phosphaturische Wirkung I/190
- , Struktur I/146
- , therapeutische Anwendung I/230
- Kalzitoninbehandlung I/228, I/230
- Kalzitoninbestimmung, biologische  
I/146
- , radioimmunologische I/146
- Kalzitoninmangel I/229
- Kalzitoninspiegel, medulläres  
Schilddrüsenkarzinom I/229
- , Normalwerte I/146
- Kalzitonintherapie, M. Paget I/230
- , Osteoporose I/230
- Kalzitoninwirkung, Knochen I/147,  
I/148
- Kalzium, Blut-pH I/167
- , diffusibles I/165
- , ionisiertes I/165
- , komplex gebundenes I/165
- , proteingebundenes I/165
- Kalziumbehandlung, orale I/172
- , Osteomalazie I/211
- , Suppressionstest I/189
- Kalziumbestimmung I/184
- , Qualitätskontrolle I/184
- Kalziuminfusion I/171
- Kalziuminjektion, Digitalis I/171
- Kalziumintoxikation, Behandlung I/201
- Kalziumspiegel, Regulation I/150
- , Serum I/164
- Kalziumtherapie I/159
- , Osteoporose I/227
- Karpfenmund I/152
- Katarakt, tetanischer I/162
- Keilwirbel I/219
- Kernkalzinose, zerebrale I/164
- Knochenbiopsie I/236 ff.
- , Entnahmetechnik I/236
- , histologische Auswertung I/239
- , Morphometrie I/238 ff.
- , Osteoporose I/223
- , Strukturparameter I/242
- , Tetrazyklinmarkierung I/239
- , Umbauparameter I/241
- Knochenchondromatose I/199
- Knochen dysplasie, polyostotische,  
fibröse, Jaffé-Lichtenstein I/198
- Knochenentwicklung, Kretinismus I/86
- Knochenfibrom, Jaffé-Lichtenstein I/198
- Knochenmetastasen I/182, I/194, I/199
- Knochen tumoren I/241
- Knochenzysten I/180, I/199
- Kolloidstruma I/99
- Koma basedowicum I/63
- Kombinationspräparate, Schilddrüsen-  
hormone I/85
- kongenitale Hypothyreose I/87
- Kortikoide, Hyperkalzämiebehandlung  
I/204

- , Vitamin-D-Intoxikation I/196
- Kortikoidtherapie, M. Basedow I/61
- Kortikosteroide, Hyperkalzämie I/192
- Krampfanfälle, zerebrale, bei
  - Hypoparathyreoidismus I/152
- Kreatininclearance,
  - Suppressionstest I/190
- Kretinenhüfte I/87
- Kretinismus I/86 f.
  - , Behandlung I/88
  - , Definition I/87
  - , Einteilung I/88
  - , endemischer I/87
  - , Minderwuchs I/86
  - , Prognose I/89
  - , sporadischer I/87
- Krise, hyperkalzämische I/199
- Kropf I/89 ff.
- Kropfherz I/90
  
- Lamellärer Knochen I/240
- Lamina dura, primärer Hyperparathyreoidismus I/180, I/232
  - , Zahnalveolen I/180
- Laryngospasmus I/152
- LATS I/38, I/44
  - , Pathogenese der endokrinen Ophthalmopathie I/45
- Leucinaminopeptidase I/188, I/224
- Lokalisationsdiagnostik,
  - Epithelkörperchenadenome I/193
- Looser'sche Umbauzonen I/209
- Lustsches Zeichen I/153
  
- Malabsorption, Osteomalazie I/207
  - , Tetanie I/169
- maligner Exophthalmus I/35
- Maligne Tumoren, Hyperkalzämie I/192, I/194, I/195
- Mammakarzinom,
  - Hyperkalzämie I/195
- , Östrogenbehandlung, Hyperkalzämie I/195
- Manifestationsfaktoren des Jodmangels I/91
- Marmorknochenkrankheit, Albers-Schönberg I/228
- medikamentöse Behandlung,
  - Hyperthyreose I/55
- Merseburger Trias I/1
- metastasierende Kolloidstruma I/102
- Metastasierung, Skelet,
  - Hyperkalzämie I/194
- Metastatische Kalzifizierung I/200, I/202, I/213
- Metastatische Verkalkungen, sekundärer Hyperparathyreoidismus I/213
- Menopause, Osteoporose I/217
- Mikroradiographie I/238
- Milch-Alkali-Syndrom,
  - Hyperkalzämie I/197
- Milkman-Syndrom I/209
- Minderwuchs, Kretinismus I/86
- Mineralisation, Osteomalazie I/207
- Mineralisationsblock, Osteomalazie I/209, I/239
- Mobilisierung, Osteoporose I/224
- Moniliasis, Hypoparathyreoidismus I/161
- monosymptomatische Hyperthyreose I/5, I/47
- Morbus Basedow, Autoaggressionskrankheiten I/46
  - , Behandlung I/52
  - , Differentialdiagnose I/1
  - , familiäre Diathese I/42
  - , nach Schilddrüsenhormonbehandlung I/51
  - , operative Behandlung I/58
  - , Ophthalmopathie I/35
  - , Radiojodbehandlung I/56
  - , Radiojodtherapie, Nachteile I/58
  - , —, Vorteile I/58
  - , Struma I/1
  - , Symptome I/3
  - , zusätzliche medikamentöse Behandlung I/61
- Morbus Boeck I/196
- Morbus Paget I/228
  - , Hyperkalzämie I/196
- Morphometrie, Knochenmaterial I/239
- Myasthenia gravis, Hyperthyreose I/11
- Myopathie, thyreotoxische I/11
- Myxödem I/71 ff.
- Myxödembkoma I/83
- Myxödembherz I/77

- Myxödem, Schilddrüsenautoantikörper I/69  
 —, Schwerhörigkeit I/73  
 —, Sprache I/73  
 —, Symptome I/71 ff.  
 —, —, diagnostische Bedeutung I/71  
 —, Therapie I/84
- NaCl-Infusion, Hyperkalzämie I/201  
 Natriumphytat, Hyperkalzämie I/203  
 Natriumsulfatinfusion, Hyperkalzämie I/202
- Nephrokalzinose I/176, I/177  
 Nephrolithiasis, Hyperparathyreoidismus I/176, I/183  
 —, idiopathische Hyperkalziurie I/197  
 Nephropathie, kalipenische I/176  
 nephrotisches Syndrom, PB<sup>127</sup>I I/26, I/80
- Neugeborenen-Hyperthyreose I/46  
 Neuromuskuläre Erregbarkeit, Hyperkalzämie I/182  
 —, Tetanie I/156
- Niereninsuffizienz, chronische, Osteodystrophie I/212  
 NNR-Insuffizienz, Hyperkalzämie I/197
- Obstipation, Myxödem I/73  
 Oligophrenie, Kretinismus I/87  
 Operationsvorbereitung, M. Basedow I/60
- Ophthalmopathie, endokrine I/35  
 —, —, Kortikoidbehandlung I/39  
 Osteoarthropathia hypertrophicans I/37
- Osteoblast I/243  
 Osteodystrophia fibrosa cystica generalisata I/198  
 Osteodystrophia fibrosa cystica generalisata, von Recklinghausen I/180
- Osteodystrophie, renale I/212 ff.  
 Osteogenesis imperfecta I/223  
 Osteoid, Osteomalazie I/207  
 Osteoklast I/243  
 Osteoklastenindex I/218  
 Osteoklastose, Niereninsuffizienz I/213
- Osteomalazie I/207  
 Osteomalazie, Behandlung I/211  
 —, hyperkalziurische I/208  
 —, hypokalziurische I/208  
 —, Niereninsuffizienz I/213  
 —, primärer Tubulusdefekt I/211  
 —, Röntgen-Untersuchung I/231  
 —, Skeletveränderungen I/209
- Osteopathien mit verminderter röntgenologischer Schattendichte, Differentialdiagnose I/222
- Osteopetrose I/228  
 Osteoporose I/215 ff.  
 —, akute Schmerzen I/219  
 —, akuter Schub I/223  
 —, Behandlung I/224  
 —, chronische Schmerzen I/221  
 —, Definition I/215  
 —, Diagnose I/221  
 —, Frühdiagnose I/235  
 —, Glukokortikoide I/218  
 —, idiopathische I/219  
 —, juvenile I/219  
 —, Kalziummangel I/218  
 —, Klinik I/219  
 —, medikamentöse Therapie I/227  
 —, pathologische I/217  
 —, Pathophysiologie I/215  
 —, physiologische Altersatrophie (Skelet) I/217  
 —, radiologische I/178, I/180, I/215, I/222  
 —, radiologische, Differentialdiagnose I/222  
 —, radiologische, Niereninsuffizienz I/212  
 —, Röntgenbefunde I/221  
 —, röntgenologische Verlaufskontrolle I/235  
 —, Röntgen-Untersuchung I/231  
 —, Schmerzen I/219  
 —, Sexualhormone I/218  
 —, Skeletentkalkung, Erfassung I/234  
 —, Therapieerfolg I/234  
 —, Thiazid-Behandlung I/197  
 —, Ursachen I/218
- Osteosklerose I/228  
 —, Hypoparathyreoidismus I/164



—, Niereninsuffizienz I/213  
Osteozyt I/243

Pankreasinsuffizienz, Osteomalazie I/207

Paraesthesien I/151

Parafollikuläre Zellen I/146

Parathormon, biologisch aktiver Teil I/144

—, biologische Wirkungen I/145

—, maligne Tumoren I/195

—, Plasma-Halbwertszeit I/144

—, Präparate I/170

—, radioimmunologische Bestimmung I/145, I/185

—, sekundärer Hyperparathyreoidismus I/145, I/213

—, Struktur I/143 ff.

—, Urin I/144

—, Vitamin-D-Abhängigkeit I/145

Parathormonbestimmung, biologische I/144

—, radioimmunologische I/145, I/185

—, radioimmunologische, Venenkatheterisierung I/194

parathormonproduzierende Tumoren I/193

Parathormonresistenz I/170

Parathormonspiegel, Normalwerte I/145

—, sekundärer Hyperparathyreoidismus I/213

Parathormonwirkung, Darm I/145

—, Knochen I/145

—, Niere I/145

Parathyreoidektomie I/204

—, postoperative Probleme I/207

—, tertiärer Hyperparathyreoidismus I/215

Parathyreoiditis I/160

Pathogenese, endokrine Ophthalmopathie I/38

—, M. Basedow I/42

Pathologische Osteoporose I/217

PB<sup>127</sup>I (proteingebundenes Jod) I/24 ff.

PB<sup>127</sup>I, Antioyulantien I/26

—, blande Struma I/97

—, diagnostische Bedeutung I/24

—, Hypothyreose I/80

—, Jodverseuchung I/27

—, Störfaktoren I/25

Pedalspasmus I/152

Pendred-Syndrom I/93

Perchlorattherapie, Hyperthyreose I/55

Perikarderguß, Myxödem I/78

Periodische Lähmung, Hyperthyreose I/12

Perniziosa, Myxödem I/75

Peroxydase I/14

Peroxydasemangel I/93

Pfötchenstellung I/153

Phosphatclearance I/188

Phosphatclearance, Pseudohypoparathyreoidismus I/170

Phosphatdiabetes, Osteomalazie I/212

Phosphatexkretionsindex I/188

Phosphatinfusion, Hyperkalzämie I/202

—, metastatische Verkalkungen I/202

Phosphatrückresorption, tubuläre I/188

Phosphatstau, Niereninsuffizienz I/213

Phosphattherapie, orale, Hyperkalzämie I/203

Phosphaturie, Osteomalazie I/211

Phosphorspiegel, Serum I/168

—, Tagesrhythmus I/168

Physikalische Therapie, Osteoporose I/224 ff.

Plasmozytom, Hyperkalzämie I/194

Plastikbeutelrückatmung I/158

Plummers Disease I/47

Plummerung I/60

Polydipsie, Hyperparathyreoidismus I/177

Polyurie,

Hyperparathyreoidismus I/177

Prä-Basedow I/38, I/47

praetibiales Myxödem I/37

Primärer Hyperparathyreoidismus I/173

Propylthiouracil I/52

proteingebundenes Jod (PB<sup>127</sup>I) Normalbereich I/24

—, Prinzip I/23

Proteinurie, Myxödem I/80

Provokationsmethoden, Tetanie I/153

Pseudobulbärparalyse I/63

Pseudofrakturen, Osteomalazie I/209

Pseudogicht I/178



- Pseudohypoparathyreoidismus I/170  
 Pseudohypoparathyreoidismus,  
   zyklisches AMP I/170  
 Pseudo-Pseudohypoparathyreoidismus  
   I/171  
 Psychosen, Myxödem I/72  
 —, symptomatische, Hyperkalzämie  
   I/182  
 —, —, Hyperkalzämiesyndrom I/199  
 Psychosyndrom, Hyperparathyreoidis-  
   mus I/182  
 Pubertas praecox, Albright-Syndrom  
   I/199  
 Querschnittssymptome,  
   Osteoporose I/220, I/224  
 Rachitis I/211  
 Rachitis-Prophylaxe I/211  
 Radiojodaridität I/15  
 Radiojodbehandlung,  
   Karzinomrisiko I/57  
 —, M. Basedow, Indikation I/58  
 —, —, Kontraindikationen I/58  
 —, Tetanie I/57, I/160  
 —, toxisches Adenom I/62  
 —, thyreotoxische Krisen I/57  
 —, Zeitaufwand I/57  
 Radiojoddiagnostik I/15 ff.  
 Radiojodtest, blande Struma I/95  
 —, Hypothyreose I/80  
 Radiojodumsatz, beschleunigter I/17  
 Radiojodspeicherungstest,  
   Übersicht I/21  
 Radiojodtherapie, antithyreoidale  
   Nachbehandlung I/57  
 —, blande Struma I/100  
 —, Hypothyreoserate I/56  
 —, M. Basedow I/56 ff.  
 Recurrensparrese, Struma I/90  
 —, Strumaresektion I/59  
 Rekalzifizierungstetanie I/169  
 Renale Osteodystrophie, Behandlung  
   I/213  
 Renal-tubuläre Azidose,  
   Osteomolazie I/212  
 Retrobulbärbestrahlung, endokrine  
   Ophthalmopathie I/40  
 retrosternale Struma I/90  
 Rezidivstruma I/100  
 Rheumatismus I/178, I/209, I/219  
 Riedel-Thyreoiditis I/69  
 Röntgenaufnahmen, visuelle  
   Beurteilung I/233  
 Röntgen-Untersuchung, Skelet I/231  
 —, Skelet, Aufnahmetechnik I/232  
 Rückendisziplin, Osteoporose I/226  
 Sarkoidose, Hyperkalzämie I/196  
 Schattendichte, röntgenologische I/199  
 —, röntgenologische, Osteoporose I/222  
 Schilddrüsenautoantikörper, Struma  
   I/91  
 Schilddrüsendurchblutung I/6  
 Schilddrüsenfunktion, endemische  
   Struma I/94  
 Schilddrüsenfunktionsdiagnostik I/14 ff.  
 —, praktisches Vorgehen I/31  
 —, Zusammenfassung I/34  
 Schilddrüsenhormonbehandlung I/84 ff.  
 —, Adipositas I/51, I/76  
 — bei endokriner Ophthalmopathie I/41  
 —, Indikationen I/85  
 —, Struma I/99  
 Schilddrüsenhormone, biochemische  
   Effekte I/9  
 —, biologische Wirkung I/22  
 —, freie, Regulation I/42  
 —, periphere Unterempfindlichkeit I/83  
 —, pharmakologische Effekte I/9  
 —, Präparate I/84 ff.  
 —, Proteinbindung I/22  
 —, Struktur I/21  
 —, Substitutionsdosis I/84  
 —, Synthese und Stoffwechsel I/14  
 —, Tagesumsatz I/14  
 —, Überdosierung I/51  
 —, Wirkung I/14  
 Schilddrüsenhormonspiegel, Adipositas  
   I/76  
 Schilddrüsenkarzinom, medulläres,  
   Kalzitinin I/229  
 Schilddrüsenüberfunktion,  
   Therapie I/52 ff.  
 Schreckbasedow I/46  
 Schwerhörigkeit, Kretinismus I/87

- Sekundärer Hyperparathyreoidismus I/173, I/213  
 —, Malabsorption I/213  
 sekundäre Hypothyreose I/81, I/83.  
     I/86  
<sup>75</sup>Selen-Methionin-Szintigraphie I/193  
 Skeletkarzinose, Differentialdiagnose I/222  
 —, Hyperkalzämie I/194  
 Speicherungsdepression, exogene I/80  
 Speicherungshöhe, Radiojodtest I/17  
 Speicherkurvenverlauf I/17  
 Spongiosa I/240  
 sporadische Struma I/92  
 Stimmstörungen, endokrine Erkrankungen I/74  
 Strahlenbelastung, Radiojod-speicherungstest I/17  
 Stress, M. Basedow I/46  
 Stridor, Struma I/90  
 Struma I/89 ff.  
 —, Größenklassen (WHO) I/89  
 —, hyperthyreote I/2  
 Struma maligna I/101  
 —, Behandlung I/101  
 —, Hyperthyreose I/2  
 —, Schilddrüsenhormonbehandlung I/102  
 Struma nodosa, beschleunigter Radiojodumsatz I/95  
 —, Jodbasedow I/51  
 —, subtotale Strumaresektion I/100  
 —, Szintigraphie I/48  
 Struma, Pathogenese I/93  
 —, sog. euthyreote I/97  
 —, —, Schilddrüsenhormonbehandlung I/100  
 Strumaresektion, M. Basedow I/58  
 —, —, Mortalitätsrisiko I/59  
 —, Komplikationen I/59  
 —, medikamentöse Nachbehandlung I/61  
 —, Rezidivprophylaxe I/100  
 strumigene Substanzen I/91  
 Stützkorsett, Osteoporose I/226  
 Sulkowitsch'sche Probe I/172, I/191  
 Suppressionstest, negativer I/19  
 —, Parathyreoidea I/188  
 —, —, Berechnung I/190  
 —, —, Beurteilung I/190  
 — bei antithyreoidaler Therapie I/53  
 Szintigraphie I/19  
 —, autonomes Adenom I/48  
 —, Struma maligna I/101  
 Tachyarrhythmie, euthyreote, Radiojodbehandlung I/48  
 —, Hyperthyreose I/5  
 Tachykardie, Hyperthyreose I/5  
 Tagesrhythmus, Serumphosphorspiegel I/191  
 Taubstummheit, Kretinismus I/87  
 Tertiärer Hyperparathyreoidismus, renale Osteodystrophie I/214  
 Tetanie I/151  
 —, Differentialdiagnose I/156  
 —, Elektromyogramm I/154  
 —, Hypokalzämie I/154  
 —, Krampfanfälle I/152  
 —, latente I/153  
 —, latente, Provokationsmethoden I/153  
 —, manifeste I/151, I/153  
 —, Normokalzämie I/156  
 —, normokalzämische I/157  
 —, Osteomalazie I/169, I/209  
 —, Parathyreoidektomie I/207  
 —, parathyreoprive I/59, I/160  
 —, Pathophysiologie I/154  
 —, Ursachen I/156  
 Tetanischer Anfall I/151, I/157, I/158  
 —, —, Behandlung I/158, I/171  
 Tetrazyklinmarkierung, Osteoid, Osteomalazie I/209, I/239  
 Thiazid-Behandlung, Hyperkalzämie I/197  
 —, idiopathische Hyperkalziurie I/198  
 Thiazide, Hyperparathyreoidismus I/183  
 Thyreoalbumin I/93  
 Thyreoglobulin I/14  
 Thyreoglobulin-Autoantikörper I/68  
 Thyreoiditis, akute I/70  
 —, chronische I/68  
 —, fokale lymphozytäre I/68  
 —, Infektionskrankheiten I/70  
 —, subakute I/68

- Thyreokalzitinin I/146  
 Thyreokardiopathie I/47  
 Thyreotoxikosis factitia I/76  
 thyreotoxische Krise I/63 ff.  
 —, Behandlung I/64  
 thyreotropes Hormon (TSH) I/44  
 Thyroxinbestimmung I/30  
 thyroxinbindendes Globulin (TBG) I/22  
 toxisches Adenom I/47  
 —, antithyreoidale Substanzen I/63  
 —, Diagnostik I/48  
 —, Operation I/62  
 —, Radiojodtherapie I/48  
 Tracheomalazie, Struma I/90  
 trapping defect I/92  
 Tremor, Hyperthyreose I/12  
 Trijodthyronin, diagnostische Bedeutung I/23  
 Trijodthyroninsekretion, blande Struma I/97  
 Trijodthyronin-Suppressionstest I/18  
 Trousseau'sches Zeichen I/153  
 TSH-Reservetest I/81  
 TSH-Stimulationstest I/48, I/81  
 TSH-Sekretion, Struma I/94  
 TSH-Spiegel, M. Basedow I/44  
 T<sub>8</sub>-in vitro-Test, blande Struma I/97  
 —, diagnostische Bedeutung I/28  
 —, Dysproteinämie I/29  
 —, Gravidität I/30  
 —, Ovulationshemmer I/30  
 —, Prinzip I/23  
 —, Störfaktoren I/28  
  
 Ulcus corneae I/35  
 Urolithiasis, Hyperparathyreoidismus I/175, I/176  
 —, Parathyreidektomie I/205  
 Urämie, renale Osteodystrophie I/212 ff.  
  
 Vasopressin-Resistenz I/177  
 Vegetative Dystonie I/154  
 vegetative Symptome, blande Struma I/95  
  
 Venen-Kompressionstest, Hyperparathyreoidismus I/192  
 Vitamin-A-Intoxikation I/196  
 Vitamin-B<sub>1</sub>-Behandlung, Hyperthyreose I/62  
 Vitamin D I/148 ff.  
 Vitamin D<sub>2</sub> I/149  
 Vitamin D<sub>3</sub> I/149  
 Vitamin D, biologische Wirkungen I/149  
 —, Chemie I/148  
 —, Darm-Wirkung I/149  
 —, Knochen-Wirkung I/149  
 —, Metabolismus I/149  
 Vitamin-D-Behandlung, Hypoparathyreoidismus I/172  
 —, Osteomalazie I/211  
 —, Osteoporose I/227  
 —, Pseudohypoparathyreoidismus I/171  
 —, nach Parathyreidektomie I/207  
 —, renale Osteodystrophie I/214  
 —, Überdosierung I/196  
 Vitamin-D-Intoxikation I/159, I/196  
 Vitamin-D-Mangel, Ursachen I/207  
 Vitamin-D-Metaboliten, Osteomalazie I/209  
 Vitamin-D-Resistenz I/208, I/211  
 Vitamin-D-Stoß-Prophylaxe I/211, I/196  
 Vitamin-D-Therapie I/158  
 Vitamin-D-Überempfindlichkeit I/196  
  
 Wärmeüberempfindlichkeit I/6  
 Watschgang, Osteomalazie I/209  
 Wirbelfrakturen I/219  
 —, Osteoporose, Behandlung I/224  
 Wirkungsmechanismus, Schilddrüsenhormone I/8  
  
 Zahnschmelzdefekte, Hypoparathyreoidismus I/162  
 zirkumskriptes Myxödem I/37  
 Zungengrundstruma I/88